

München, 1960

**Vergleichende Untersuchungen
zwischen Hydrastis-Alkaloiden und
Ergotamintartrat an der isolierten
Samenblase des Meerschweinchens**

Monika Maase



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554014_0046

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Dr. A. W. Forst

**Vergleichende Untersuchungen
zwischen Hydrastis-Alkaloiden und
Ergotamintartrat an der isolierten
Samenblase des Meerschweinchens**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Monika Maase
aus Berlin

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv. Doz. Dr. W. FELIX
Correferent: Prof. Dr. Dr. A. W. FORST
Dekan: Prof. Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 8.11.1960



ZUR GESCHICHTE DER HYDRASTIS-ALKALOIDE UND IHRER THERAPEUTISCHEN ANWENDUNG IN DER MEDIZIN

Die *Hydrastis canadensis* ist lt. TSCHIRCH's (40) Handbuch der Pharmakognosie eine zu den Ranunculaceen gehörige Pflanze, welche vorwiegend in den westlichen Teilen Nordamerikas beheimatet ist. Der von LINNÉ gewählte Name "Hydrastis" findet seinen Ursprung in den griechischen Worten ὕδωρ = Wasser und ῥέω = fließen, wohl wegen der diuretischen Wirkung der Droge und ihrer frühzeitigen Verwendung bei Wassersucht.

Die Pflanze wächst wild vor allem in Landstrichen zwischen New York und Minnesota, sowie in südlich davon gelegenen Gebieten, die sich nach Missouri und Georgia hin erstrecken. Die Wirkstoffe sind vornehmlich in den Wurzeln enthalten. LLOYD (24) berichtet, daß die Sammler von Hydrastiswurzeln einstens gern ihre Vorräte gegen Lebensmittel und Bekleidungsgegenstände bei den country-stores eintauschten; diese verschickten die Wurzeln in Fässern oder Säcken an die Kräuter- oder Droghändler in den größeren Städten.

Die Jahresproduktion betrug 1884 ca. 150 000 Pfund, stieg später auf 200 000 bis 300 000 Pfund. Über die jetzigen Produktionszahlen waren leider keine genauen Angaben zu ermitteln, was wohl damit zu erklären ist, daß die Pflanze heute in vielen Teilen der Erde in Kulturen angebaut wird.

In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, daß der Begründer des Chelsea Gartens, P. MILLER, als erster schon 1759 begann, *Hydrastis canadensis*-Kulturen anzulegen. Seitdem hat sich diese Art der Hydrastisgewinnung außerordentlich verbreitet. Heute existieren fast nur noch Kulturen und zwar nicht nur in Amerika, sondern auch in der Schweiz, Österreich-Ungarn, England und Rußland, wahrscheinlich aber auch noch in anderen Ländern. Ursprünglich wurde Hydrastis von den Indianern der Weststaaten Nordamerikas zu Färbezwecken verwendet, da die Droge einen intensiv gelben Farbstoff enthält. Es sollen ihnen aber auch schon pharmakologische Wirkungen bekannt gewesen sein. B. SMITH-BARTON (39) berichtet, daß in einigen nordamerikanischen Staaten, insbesondere bei den Irokesen, Hydrastis als Tonico-Amarum und als Antiphlogisticum verwendet worden ist. Ferner diente es auch als Diureticum und als Arzneimittel bei Krebs-, Magen- und Leberleiden.

Der erste Bericht über die planmäßige Verwendung von Hydrastis in der Medizin stammt aus dem Jahre 1852, denn darin erwähnt DUNGLISONS (11) im "Medical Dictionary" daß Hydrastis in Amerika zur äußeren Wundbehandlung verwendet wird. Aber erst 30 Jahre später haben amerikanische Ärzte, z. B. Sanborn, Hydrastis in größerem Umfang angewendet.

In Europa fand *Hydrastis canadensis* erst viel später Beachtung. Obwohl von den zahlreichen Namen der Pflanze, welche vorwiegend auf den Farbstoffcharakter hinweisen (z. B. Golden Seal, Jellow root, Jellow-Indian-paint), auch einzelne, wie z. B. Blutkraut oder Blutwurzel, erkennen lassen, daß ihre blutstillende Wirkung schon seit langem bekannt gewesen sein muß, hat sich die medizinische Wissenschaft erst in den letzten Jahrzehnten mit dieser wohl wichtigsten Wirkung befaßt. SCHATZ (33) wies auf der Freiburger Naturforscherversammlung 1883 erstmals darauf hin (Tageblatt S. 199). Dies war der Anlaß, daß *Hydrastis* nun auch in Deutschland immer mehr verwendet worden ist. Es sei jedoch erwähnt, daß sich im 19. Jahrhundert J. LLOYD und C. LLOYD (24) um die Verbreitung der Kenntnis von der *Hydrastis*wirkung am meisten verdient gemacht haben.

Zunächst wurde *Hydrastis* nur in Form eines aus dem Wurzelrhizom bereiteten Fluidextractes verwendet. Die Fortschritte, welche die analytische Chemie auch in pharmakologischen Bereichen machte, ließen die Frage nach den reinen Wirkstoffen der *Rhizoma Hydrastis canadensis* auftauchen.

Aus der Droge konnten bisher 3 Reinalkaloide isoliert werden: Hydrastin, Berberin und Canadin (Tetrahydroberberin). Ihr prozentualer Anteil hängt von den einzelnen Ernten ab und wird von den verschiedenen Autoren wie folgt angegeben:

- I. Hydrastin: findet sich teils frei, teils gebunden (LINDE, 23) zu
 0,25 - 1 % (LLOYD, 24)
 1,9 % (KREMEL, 20)
 3,1 - 4,16 % (SCHREIBER, 34)

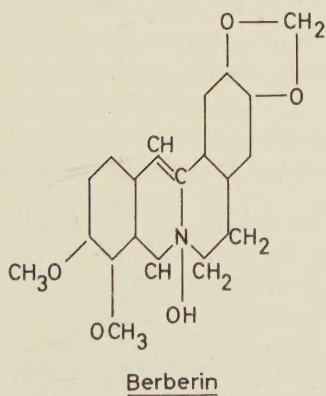
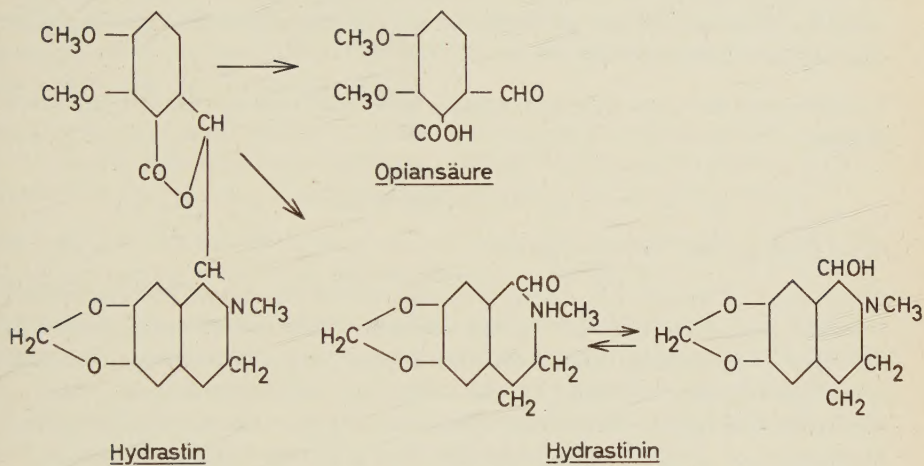
- II. Berberin: 0,34 - 2,23 % (LESLIE-SONLE, 22)
 1,3 - 1,8 % (LLOYD, 24)
 bis 3,5 % (KREMEL, 20)
 nach einigen Autoren sogar bis 5 %

In geringer Menge enthält die Droge

- III. Canadin: ca. 1,25 %

Ferner sind nachgewiesen: Meconin (Freund 1889), Fett, Phytosterin, Stärke, Harz und flüchtiges Öl.

Chemisch gesehen ist das Hydrastin ein Isochinolinderivat ohne narkotische Wirkung. Bei der Oxydation zerfällt es in Hydrastinin und Opiansäure.



ZUR PHARMAKOLOGIE DER HYDRASTIS-ALKALOIDE

Die einzelnen Hydrastis-Alkaloide wirken zum Teil sehr verschieden. Es wirkt nicht nur z. B. das Hydrastin anders als das Berberin; auch verschiedene Mengen von dem gleichen Alkaloid können geradezu entgegengesetzt wirken. Die Wirkung der Alkaloide auf den Kaltblüter ist bis auf einige Abweichungen die gleiche wie auf den Warmblüter.

Es finden sich bei allen Hydrastis-Alkaloiden sowohl zentrale wie periphere Wirkungen.

I. Hydrastin

a) Allgemeine Wirkungen

Beim Frosch verursacht 1/2 - 1 mg Hydrastinchlorid gesteigerte Reflexerregbarkeit. Bei jeder Berührung oder bei Schallreizen erfolgt krampfartiges Ausstrecken der Beine. Gleichzeitig treten Motilitätsstörungen auf, sowie eine gewisse Trägheit (BARTHOLOW, 2, FALK, 12, MARFORI, 27, SLAVATINSKI, 38). Bei Kaninchen und Hunden treten nach subcutaner Injektion von 0,1 - 0,175 g/kg Mattigkeit und Trägheit der Bewegungen, sowie fibrilläre Muskelzuckungen, Tremor, Koordinationsstörungen und Steigerung der Reflexe auf (MARFORI, 27, FALK, 12).

b) Spezielle Wirkungen

Herz. Kleine Dosen (1 mg/kg Tier) Hydrastin erhöhen die Herzfrequenz, während große sie vermindern (CERNA, 8, FALK, 12, MARFORI, 27, SLAVATINSKI, 38). SERDZEFF fand auch bei kleinen Dosen eine Pulsverlangsamung (1 - 2 mg). MARFORI konnte durch Versuche am Froschherzen zeigen, daß die Frequenzsteigerung durch Hydrastin auf einer zentralen Erregung beruht.

Andere Autoren nehmen überdies an, daß die Beschleunigung der Herzfrequenz beim Warmblüter nicht nur durch zentrale Reize, sondern auch durch Reizung von Herzganglien erfolgt (BARTHOLOW, 2, MAYS, 28, MARFORI, 27 und PELLACANI, 30).

Die Verminderung der Pulsfrequenz wird auf zentrale Vagusreizung zurückgeführt, da keine Pulsverlangsamung eintritt, wenn der Vagus vorher durch Atropin gelähmt oder das Rückenmark durchtrennt wurde (BARTHOLOW, 2, FALK, 12, FELLNER, 13, MARFORI, 27, MAYS, 28, PELLACANI, 30, SLAVATINSKI, 38).

Sehr große Dosen Hydrastin lähmen allerdings den Vagus, es tritt dann wieder eine Frequenzsteigerung auf. FALK, 12, zeigte außerdem, daß die durch Hydrastin verursachte Pulsverlangsamung durch Physostigmin wieder zu beseitigen ist (große Dosen Physostigmin lähmen bekanntlich das Zentralnervensystem) und ferner, daß der durch Muskarin verursachte Herzstillstand durch Hydrastin aufzuheben ist, daß also Hydrastin im Hinblick auf das Herz auch eine periphere Vaguswirkung besitzt (der durch Muscarin bedingte Herzstillstand ist peripher ausgelöst! Hemmung der Cholinesterase!)

In kleinen Dosen wirkt Hydrastin auf das Herz positiv inotrop (leistungssteigernd), d. h. die Diastole wird stark verlängert, und die Systole wird verstärkt. Diese Wirkung entspricht einer zentral bedingten Erhöhung des Sympathicotonus.

Beim gesunden Menschen verlangsamen 7,5 mg subcutan oder 0,01 - 0,15 g per os die Herztätigkeit und verstärken die Pulswelle (MAYS, 28).

Gefäße. Während die Wirkung auf das Herz sowohl beim Kalt- wie auch beim Warmblüter nach Ansicht der meisten Untersucher vorwiegend eine zentrale ist, so wirkt das Hydrastin an den Gefäßen aller Wahrscheinlichkeit nach direkt auf die Gefäßmuskulatur, und zwar werden die peripheren Gefäße verengt. Nach PELLACANI (30) bewirken 1 - 2 g Hydrastistartrat Blutstillung.

Durch kleine Dosen werden auch die Gefäße der Nieren verengt. MARFORI (27) fand bei Versuchen mit Hydrastin an curarisierten Hunden eine Verkleinerung des Nierenvolumens (1 mg/kg Tier). Dagegen wirken große Dosen an der Niere offenbar gefäßerweiternd. PELLACANI (30) beobachtete bei Durchströmungsversuchen an der isolierten Niere (Darmschlingen und Uteri) nach Zusatz größerer Mengen Hydrastin zum Blut Vermehrung der Ausflußmenge in der Zeiteinheit. (Siehe auch die Ergebnisse von BUNGE, 7, mit Hydrastinin!). Es muß dies wohl zutreffend sein, denn nur so erklärt sich die ja seit langem bekannte diuretische Wirkung der Droge. Jedenfalls sprechen die Ergebnisse der Versuche mit Hydrastin an isolierten Organen für eine direkte Gefäßwirkung. LUNDBERG, 25, glaubt an eine lähmende Wirkung an den Enden der vegetativen Nervenfasern.

Blutdruck. Durch die Gefäßverengung und die Leistungssteigerung des Herzens wird der Blutdruck erhöht. FALK, 12, führt den primären Blutdruckanstieg u. a. auf eine zentrale Reizwirkung zurück, da keine Blutdrucksteigerung erfolgt nach Lähmung des Vasomotorenzentrums durch Chloralhydrat. FALK bewies ferner, daß der Gefäßtonus nicht durch die erhöhte CO_2 -Spannung infolge der schweren Dyspnoe bedingt ist, da der Blutdruck sich nicht durch Einleitung künstlicher Atmung beeinflussen läßt. Die Gefäßwirkung des Hydrastins kommt also sowohl über eine Erregung des Vasomotorenzentrums als auch durch direkten An-

griff an den Gefäßen zustande. Große Dosen bewirken einen Blutdruckabfall durch Lähmung des Vasomotorenzentrums.

Atmung. Auch die Wirkung des Hydrastins auf die Atmung ist eine zentrale. Und zwar tritt zunächst (kl. Dosen) eine Beschleunigung der Respiration auf, später (große Dosen) eine Verlangsamung. Die Meinungen differieren darüber, ob der Tod durch Herzstillstand oder durch Lähmung des Atemzentrums eintritt.

Zentralnervensystem. In hohen Dosen lähmt Hydrastin die Hemmungszentren im Rückenmark an den Übergangsstellen für sensible Reize auf motorische zur Peripherie führende Neuronen, d. h. es setzt die Reizschwelle für die Reflexerregbarkeit herab (steigert die Reflexerregbarkeit). Es ist also in hohen Dosen ein Krampfgift wie Strychnin. Nach $1/2 - 1$ mg Hydrastinchlorid erfolgt beim Frosch bei jeder Berührung krampfartiges Ausstrecken der Beine, gleichzeitig treten Motilitätsstörungen und eine gewisse Trägheit auf; nach $2 - 3$ mg erfolgen tetanische Krämpfe (BARTHOLOW, 2, MARFORI, 27, FALK, 12, SLAVATINSKI, 38).

MARFORI wies nach, daß die Ursache der Krämpfe auf einer Reizung der motorischen Sphäre des Rückenmarks beruht, dadurch, daß die Krämpfe nach Durchtrennung des Ischiadicus oder nach Zerstörung des Rückenmarkes ausblieben. SLAVATINSKI nimmt überdies noch eine gleichzeitige Einwirkung auf periphere Nervenbahnen an. Bei Zufuhr von 5 mg Hydrastin erfolgt eine schlaaffe Lähmung und zunehmende Anaesthesie vom Zentrum zur Peripherie fortschreitend. Die Dosis letalis führt beim Frosch zum Herzstillstand in Diastole.

Beim Warmblütler verursachen $20 - 50$ mg eine Reizung der Krampfzentren in der Medulla (SLAVATINSKI, 38) und führen zu heftigen klonischen Krämpfen, die hauptsächlich die Inspirationsmuskeln befallen. Die Erregbarkeit der motorischen Nerven ist dabei erhöht, diejenige der sensiblen Nerven herabgesetzt (CERNA, 8, MAYS, 28). An der Injektionsstelle führt Hydrastin zu einer Art Lokalanaesthesie (MAYS). Der Exitus let. tritt nach CERNA (8), SERDZEFF (35) und SLAVATINSKI (38) durch Lähmung der Respirationszentren, nach FALK (12) durch Herzlähmung ein. Die Dosis letalis beträgt beim Hund $0,04$ g/kg i. v. Wie man sieht, sind die beim Warmblütler wirksamen Dosen bezogen auf g/kg Körpergewicht wesentlich größer als beim Kaltblütler.

Uterus. $20 - 50$ mg Hydrastin bewirken am Hunde- bzw. Kaninchenuterus starke Kontraktionen (FELLNER), diese können so stark sein, daß sie bei graviden Tieren Frühgeburten verursachen (SLAVATINSKI, 38). Nach SERDZEFF (35) wird die Uterusmuskulatur nicht direkt beeinflusst. Er nimmt an, daß die Wirkung des Hydrastins am Uterus entweder auf Reizung eines im Rückenmark gelegenen "Uteruszentrums" beruht, wahrscheinlicher aber, daß sie auf vasomotorische Einflüsse zurückzuführen ist. Der gleichen Ansicht ist SHIWOPISCEFF (36), während

FELLNER (13) eine direkte Uteruswirkung annimmt. Lundberg kommt bei seinen Versuchen am isolierten Kaninchenuterus allerdings zu dem Schluß, daß Hydrastin die Enden der sympathischen und parasympathischen Nervenfasern lähmt. GRAF und RIEBE (14) fanden bei Untersuchungen am isolierten Uterus des Rindes mit Hydrastin in einer Verdünnung von 1:20 000 nur eine Tonussteigerung. An dieser Stelle sei erwähnt, daß das Hauptanwendungsgebiet der Hydrastisalkaloide heute im Bereich der Gynäkologie liegt.

Darm. Am Darm lähmt Hydrastin die Peristaltik (KAKO HITOSHI, 17, LUNDBERG, 25, MERCIER, 29). LUNDBERG fand bei Versuchen mit Hydrastin am isolierten Kaninchendarm, daß es neben der Wirkung von Adrenalin auch die Wirkung von Acetylcholin und Pilocarpin aufhebt. (CERNA, 8, hat angeblich eine Förderung der Peristaltik am Darm festgestellt).

Ausscheidung. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, daß Hydrastin nach subcutaner oder i. v. Injektion im Urin zwar unverändert und vollständig, jedoch sehr langsam ausgeschieden wird (MARFORI, 27), so daß die Gefahr einer Kumulation besteht. So verursachen nicht toxische Dosen mehrere Tage hintereinander verabreicht eine schwere Intoxication. Von fast allen Untersuchern wurde diese kumulative Wirkung des Hydrastins bestätigt.

II. Hydrastinin

Das Hydrastinin kommt zwar im Fluidextract nicht vor, sondern ist, wie erwähnt, ein Oxydationsprodukt des Hydrastins. Doch sei seine Wirkung hier kurz geschildert, da es von mir auch im Samenblasentest untersucht wurde.

Herz. Sehr kleine Dosen wirken nicht auf das Herz. 1 - 5 mg beschleunigen die Herzfrequenz (ARCHANGELSKY, 1, FALK, 12). Große Dosen lähmen den Vagus. Die Systole wird stark verlängert, der Herzstillstand erfolgt in Systole (FALK, 12, MARFORI, 27).

Gefäße. In kleinen Dosen verengt auch das Hydrastinin die peripheren Gefäße und steigert den Blutdruck; es wirkt sogar stärker als Hydrastin (KAKO HITOSHI, 17, LUNDBERG, 25, MERCIER, 29 und RAIMOND-HAMET, 31). FALK und ARCHANGELSKY nehmen eine direkte Gefäßwirkung an, da Hydrastinin auch nach Lähmung des Vasomotorenzentrums durch Chloralhydrat auf die Gefäße und den Blutdruck wirkt. MARFORI (27) hingegen hält die Blutdrucksteigerung für eine zentrale Wirkung, da sie ausbleibt, wenn man das Rückenmark unterhalb des Bulbus durchtrennt. LUNDBERG (25) nimmt an, daß das Hydrastinin sowohl an den sympathischen Nervenendigungen, als auch an der Gefäßmuskulatur selbst angreift.

Niere. Große Dosen wirken an der Niere gefäßerweiternd (BUNGE, 7). Bei Durchströmungsversuchen fand Bunge die Ausflußmenge nach Zusatz von Hydrastinin verdoppelt.

Zentralnervensystem. Hydrastinin verursacht keine tetanischen Krämpfe (KAKO HITOSHI, 17), es hebt im Gegenteil die Symptome einer Strychninvergiftung an weißen Ratten auf. Bei großen Dosen erfolgt eine schlaaffe Lähmung. Epileptische Krämpfe können durch Hydrastinin abgeschwächt werden (KIESELEFF, 18, Versuche am Meerschweinchen). Große Dosen setzen die Schmerzempfindung herab (MARFORI, 27). Hydrastinin steigert die Reflexerregbarkeit nicht.

Atmung. Durch einen Reflex über den Sinus caroticus wird Frequenz und Tiefe der Atmung beeinflußt (DAUTREBANDE und PHILLIPOT, 10)

Darm. Auf den isolierten Kaninchendarm wirkt Hydrastinin lähmend (KAKO HITOSHI, 17).

Uterus. Auf den Kaninchenuterus wirkt Hydrastinin stärker erregend als Hydrastin (KAKO HITOSHI, 17, LUNDBERG, 25).

Ausscheidung. Ein großer Teil des Hydrastinins wird unverändert durch die Nieren ausgeschieden, der Rest durch den Darm. Die Ausscheidung erfolgt jedoch, genau wie beim Hydrastin, verlangsamt.

III. Berberin

Das Berberin wirkt in mancher Beziehung synergistisch mit Hydrastin, in anderer direkt antagonistisch.

Herz. MARFORI (27) konnte zeigen, daß es im Gegensatz zum Hydrastin die vegetativen Zentren lähmt, die Folge davon ist eine Frequenzsteigerung der Herzschläge. Es wirkt negativ inotrop.

Gefäße. Die Gefäße werden durch Berberin nicht verengt.

Blutdruck. Kleine Dosen beeinflussen den Blutdruck nicht, große erniedrigen ihn.

Atmung. Kleine Dosen reizen das Atemzentrum, große Dosen lähmen es. Der Tod erfolgt unter starker Dyspnoe.

Zentralnervensystem. Berberin vermindert die Reflexerregbarkeit und setzt die Leistungsfähigkeit und Schmerzempfindung herab. In großen Dosen bewirkt es zunächst Tremor an den Extremitäten, später eine vollständige Lähmung.

Uterus. Am Uterus bewirkt Berberin rhythmische Kontraktionen (FELLNER, 13).

Darm. Berberin fördert die Lebertätigkeit und steigert die Darmperistaltik. Toxische Dosen (0,5 - 1 g) bewirken am Kaninchen Erbrechen und Durchfälle (SHURINOFF, 37, CURCI, 9)

Ausscheidung. Berberin wird nach SHURINOFF (37) durch die Nieren ausgeschieden. Ein kleiner Teil gelangt auch in den Darm (KÖHLER, 19, HIRSCHHAUSEN, 16). BERG (3) und HIRSCHHAUSEN (16) fanden im Urin kein Berberin. BERG nimmt daher an, daß Berberin im Körper zerstört wird (Spaltung in CO_2 , H_2O und Harnstoff), er fand nach Zufuhr von Berberin regelmäßig eine Erhöhung der Harnstoffmenge im Urin.

IV. Canadin ist ohne große Bedeutung

V. Wirkung von Hydrastin und Berberin zusammen

Hydrastin und Berberin zusammen in gleichen Mengen gegeben erzeugen Gefäßverengung und Blutdrucksteigerung. In gleicher Weise wirkt Hydrastisextract. Diese Wirkung ist identisch mit der des Hydrastins, so daß für diese Wirkung des Extractes wohl hauptsächlich das Hydrastin verantwortlich zu machen ist.

VI. Ergotoxinartige Wirkungen der Hydrastisalkaloide

Neben den bereits geschilderten Wirkungen der Hydrastisalkaloide auf den Kreislauf und die Uterusmuskulatur hat die Droge noch eine weitere sehr wichtige Eigenschaft mit den Secalealkaloiden gemeinsam, wie diese hebe sie die Wirkung von Adrenalin auf, weshalb man eine gewisse Verwandtschaft zwischen diesen beiden Alkaloidgruppen anzunehmen berechtigt ist (BÖRJE, 4, LANGECKER, 21, LUNDBERG, 25, UHLENBROOK und RAEBEL, 41, MANSKE-HOLMES, 26). Es scheinen jedoch nicht alle Hydrastisalkaloide gleichermaßen adrenolytisch zu wirken. Nach LANGECKER bewirken Hydrastin und Berberin keine Adrenalinhemmung. Festzustellen, welchen von den Hydrastisalkaloiden eine adrenolytische Wirkung zukommt, war eine der Hauptaufgaben dieser Arbeit.

Von RAYMOND-HAMET (31) wird den Hydrastisalkaloiden eine echte sympatholytische Wirkung abgesprochen. Er untersuchte die Veränderungen der Adrenalin-

wirkung unter dem Einfluß von Hydrastisalkaloiden am Hund und fand u. a., daß beim Hund am Herzen nur die positiv inotrope Wirkung des Adrenalins zu einer negativen umgekehrt wird, die chronotrope Adrenalinwirkung bleibt bestehen. Daraus folgerte er, daß Hydrastinin keine echte Umkehr der Sympathicuswirkung hervorruft, sondern direkt muskulär angreift.

Auch RENTZ (32) und LUNDBERG (25) bezweifeln eine echte sympathicolytische Wirkung der Hydrastisalkaloide. Sie fanden beide, daß die Hydrastisalkaloide nicht nur antagonistisch gegenüber Adrenalin wirken, sondern auch gegenüber anderen Stoffen. So fand LUNDBERG (25) bei Versuchen am Kaninchendarm, daß Hydrastinin neben der Wirkung von Adrenalin auch diejenige von Acetylcholin und Pilocarpin aufhebt. RENTZ (32) fand bei Versuchen an der Samenblase des Meerschweinchens einen Antagonismus von Hydrastin gegenüber Acetylcholin und Histamin. Dieses Verhalten der Hydrastisalkaloide stellt ihre Zugehörigkeit zu den echten Sympathicolytica zumindest sehr in Frage.

Die adrenolytische Wirkung findet sich, wie bereits erwähnt, auch bei den Secalealkaloiden. Aber nicht nur die adrenolytische Wirkung ist beiden Alkaloidgruppen gemeinsam, sondern auch die kontrahierende Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus und der Gefäße, so daß eine vergleichende Untersuchung dieser Substanzen von besonderem Interesse erscheint.

PROBLEMSTELLUNG

Wie bei den Secaleextracten schwankt auch der Alkaloidgehalt von *Rhizoma Hydrastis canadensis* beträchtlich, so daß es notwendig ist, ihn bei jeder Extractsorte neu zu bestimmen. Eine allgemein anerkannte Methode zur Standardisierung von Hydrastisextracten existiert bisher noch nicht.

Für die Standardisierung von secalehaltigen Präparaten nutzt man die adrenolytische Wirkung der Secalealkaloide aus. Man verwendet dazu vorwiegend den isolierten Kaninchenuterus nach BROOM und CLARK (5) oder die isolierte Samenblase des Meerschweinchens nach J. BRÜGGER (6).

Das Prinzip der Methode ist folgendes:

Adrenalin kontrahiert die Muskulatur des Kaninchenuterus, bzw. der Samenblase des Meerschweinchens. Dieser Effekt wird durch Zusatz von Secalealkaloiden abgeschwächt oder aufgehoben. Aus dem Grad der Adrenalinhemmung läßt sich durch Vergleich mit der Wirkung einer Standardsubstanz (Ergotamin) der Alkaloidgehalt eines unbekannten Secalepräparates errechnen. Dabei ist die Samenblase als Testobjekt unbedingt vorzuziehen, denn sie gewährt verschiedene Vorteile: Erstens kann die Adrenalincontraktion an der Samenblase mit wesentlich geringeren Secaledosen gehemmt werden. Die Samenblase ist also viel empfindlicher für

Secale als der Uterus. Der Hauptvorteil der Methode aber ist der, daß Secale an der Samenblase lediglich die Adrenalincontraktion hemmt ohne selbst Contraktionen zu verursachen, wie dies beim Uterus geschieht. Es kann daher an der Samenblase des Meerschweinchens die adrenolytische Wirkung isoliert untersucht werden. Wegen dieses günstigen Umstandes wird die isolierte Samenblase des Meerschweinchens heute vorwiegend zur Standardisierung von Secalepräparaten verwendet.

Da nun auch die Hydrastisalkaloide die Adrenalinwirkung hemmen, war es nahelegend, auch für ihre quantitative Bestimmung die Samenblase des Meerschweinchens heranzuziehen. Es wurden zwar schon (neben Versuchen an anderen Organen) von anderen Autoren (UHLENBROOK und RAEBEL, 41) mit Hydrastisalkaloiden Versuche an der Samenblase gemacht, wobei jedoch nur der Beweis für ihre adrenolytische Wirkung überhaupt erbracht wurde. Eine genaue Prüfung der Brauchbarkeit der Methode für die quantitative Bestimmung von Hydrastisalkaloiden steht jedoch noch aus. So wurde z. B. die Frage, ob sich die Hydrastisalkaloide aus dem Samenblasengewebe leicht oder schwer auswaschen lassen, noch nicht genügend geklärt. Die leichte Auswaschbarkeit ist aber für die Brauchbarkeit eines Standardisierungsverfahrens insofern von grundlegender Bedeutung, als man nur dann wiederholte Versuche am gleichen Organ machen kann, wenn sich die zu prüfende Substanz leicht aus dem Gewebe wieder auswaschen läßt.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es daher zunächst, festzustellen, ob die isolierte Samenblase des Meerschweinchens für die Standardisierung von Hydrastisextracten in gleicher Weise geeignet ist wie für die biologische Auswertung von Secalepräparaten. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß vergleichende Versuche am isolierten Kaninchenuterus von mir nicht durchgeführt wurden.

Ich habe zunächst den Hydrastis-Fluid-Extract nach DAB 6 hinsichtlich seines Einflusses auf die Adrenalinwirkung untersucht. Der Fluid-Extract enthält jedoch Substanzen mit z. Teil gegensätzlicher Wirkungsweise (siehe oben). Nach MARFORI (27) erregt Hydrastin die vegetativen Zentren, wohingegen das Berberin diese lähmt. Das Hydrastinin lähmt nach LUNDBERG (25) die Enden sowohl der sympathischen als auch der parasympathischen Nervenfasern. Es war daher notwendig, neben der Wirkung des Fluid-Extractes auch den Einfluß der isolierten Reinalkaloide auf die Adrenalinwirkung zu untersuchen. Als Vergleichs- und Standardsubstanz aus der Reihe der Secalealkaloide wurde von mir ausschließlich Ergotamin verwendet.

Weiterhin untersuchte ich das Verhalten der Hydrastisalkaloide gegenüber Acetylcholin und Histamin an der Samenblase. Wenn nämlich das von RENTZ beschriebene Verhalten der Hydrastisalkaloide gegenüber Acetylcholin zutrifft, d.

h. daß sie die Kontraction der Samenblase nach Wirkung von Acetylcholin ebenso hemmen, wie diejenige durch Adrenalin, kann man sie kaum als echte Sympathicolytica bezeichnen. Von den Secalealkaloiden, welche allgemein als echte Sympathicolytica anerkannt sind, wird von Langecker nur eine sehr flüchtige, wenig ausgeprägte Wirkung auf Acetylcholin beschrieben. Im übrigen ist von einer spezifisch sympathicolytischen Substanz zu erwarten, daß sie bereits in geringster Konzentration wirkt, wie dies bei den Secalealkaloiden im Hinblick auf Adrenalin zutrifft. Daher erschien auch ein quantitativer Vergleich zwischen Secale- und Hydrastisalkaloiden angezeigt.

Die adrenolytische Wirkung von Hydrastisalkaloiden ist viel schwächer, als diejenige von Secalepräparaten. UHLENBROOK (41) gibt an, eine Potenzierung der Hydrastiswirkung durch unterschwellige Dosen von Secalealkaloiden festgestellt zu haben. Da eine derartige Wirkung sonst nirgendwo in der Literatur erwähnt wird, habe ich versucht, sie zu reproduzieren.

Die Arbeit hat somit folgende Fragen zu klären:

- 1) Eignet sich die isolierte Samenblase des Meerschweinchens zur Standardisierung von Hydrastisextracten ebenso gut wie für die Auswertung von Secalepräparaten?
Welchen von den Reinalkaloiden kommt eine adrenolytische Wirkung zu?
- 2) Wirken die einzelnen Reinalkaloide qualitativ ebenso wie der Extract?
- 3) Wie wirken die Hydrastisalkaloide an den Samenblasen gegenüber Acetylcholin und Histamin?
- 4) Wird die Hydrastiswirkung durch unterschwellige Secaledosen potenziert?
- 5) Welche grundsätzlichen Unterschiede ergeben sich etwa aus dem Verhalten der Hydrastisalkaloide an der Samenblase gegenüber dem Verhalten von Secalealkaloiden?

M E T H O D I K

Zur Klärung dieser Fragen wurde eine Versuchsanordnung in der von J. BRÜGGER (6) beschriebenen Weise gewählt.

Es wurden nur Meerschweinchen mit einem Mindestgewicht von 400 g verwendet. Durchschnittlich lag das Gewicht bei 450 g. Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet, die Samenblasen wurden frei präpariert und herausgeschnitten. In den Versuch gelangten jeweils nur die basalen Anteile in einer Länge von 2,5 - 3 cm. Diese wurden an einem dünnen Faden in 60 ccm Nährlösung (Tyrode mit Glucosezusatz) enthaltende Glasgefäße eingehängt. Der Faden war mit einem von einem Stativ getragenen Schreibhebel verbunden, der die Kontraktionen der Samenblase auf ein Russkymographion in einer Vergrößerung von 1:5 aufzeichnete. Der freie Hebelarm wurde mit 2 g belastet. Die Reaktionsgefäße wurden ihrerseits in einen Thermostaten mit Wasser gehängt, dessen Temperatur auf 38 Grad Celsius eingestellt war. In dem Thermostaten befand sich außerdem eine Vorratsflasche mit Tyrodelösung, welche durch klemmentragende Schläuche mit den Reaktionsgefäßen in Verbindung stand. Mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe konnte man die Tyrodelösung aus den Reaktionsgefäßen absaugen und durch frische aus der Vorratsflasche ersetzen. Die Nährlösung in den Reaktionsgefäßen wurde außerdem beständig von einem O_2 - CO_2 -Gemisch (Carbogen) durchperlt.

Nachdem die Organe in der oben beschriebenen Weise in die Reaktionsgefäße eingebracht worden waren, wurde zunächst eine halbe Stunde abgewartet, damit sie sich an das neue Milieu gewöhnten. Dann wurden sie der Einwirkung von Adrenalin ausgesetzt. Hierbei kontrahierten sich die Samenblasen rhythmisch und zwar mit abnehmender Kontraktionsstärke. Bereits nach einer Minute war die Hubhöhe auf ein Drittel abgesunken. Nach ca. 3 Minuten wurde das Adrenalin durch zweimaliges Auswaschen entfernt. Dabei kam es regelmäßig zu einem sog. Auswascheffekt, d. h. die Samenblasen kontrahierten sich erneut. Dieser Auswascheffekt tritt auch beim Auswaschen der Alkaloide auf. Er wird weder durch Adrenalin noch durch Alkaloide beeinflusst. Vermutlich ist dieser Auswascheffekt auf die plötzliche Abkühlung zurückzuführen, da er nur auftritt, wenn das Reaktionsgefäß entleert, nicht aber, wenn es neu gefüllt wird.

Nach dem Auswaschen stellten sich die Organe innerhalb 10 Sekunden wieder auf die Ausgangslage ein. Nach 15 Minuten wurde erneut Adrenalin hinzugefügt, nach 3 Minuten wieder ausgewaschen und so fort. Die Einzeldosis an Adrenalin blieb dabei in allen Versuchen die gleiche. Sie entsprach einer Endkonzentration von 1 : 600 000. Diese Konzentration wurde dadurch geschaffen, daß 1 ccm Adrenalin (1:10 000) in die 60 ccm Tyrodelösung gegeben wurde. Zu Beginn der

Versuche nahm dabei die Empfindlichkeit der Organe für Adrenalin zunächst etwas zu, von der 5. - 6. Adrenalininjektion an blieb sie im allgemeinen konstant. Es erwies sich daher als notwendig, die Samenblase zuerst auf eine gleichmäßige Adrenalinaktivität einzustellen. Danach wurde das Alkaloid zugesetzt, man ließ dieses 15 Minuten lang einwirken, und dann wurde ohne vorheriges Auswaschen nochmal Adrenalin injiziert. Die Wirkung wurde also in Anwesenheit des Alkaloids abgewartet, worauf 3mal gespült wurde. Maßgebend für die Intensität der Alkaloidwirkung war das Ausmaß der Adrenalinhemmung auf der Kurve, gemessen an dem Grad der Abschwächung der Adrenalincontraktion, der auf die Alkaloidkonzentration schließen ließ. 15 Minuten später erfolgte die nächste Adrenalingabe. Auch danach wurde 3mal gespült. Alle weiteren Adrenalingaben erfolgten nun jeweils wieder im Abstand von 15 Minuten mit nur zweimaligem Spülen, und zwar solange, bis die Ausschläge wieder eine gleichmäßige Höhe erreicht hatten. Erst dann konnte noch ein weiterer Alkaloidtest angeschlossen werden. In einigen Versuchen wurde noch ein drittes Mal Alkaloid hinzugegeben, jedoch wiesen die Kurven dann meist bereits Zeichen einer Organschädigung auf, so daß diese Ergebnisse aus dritten Versuchen am gleichen Organ nur mit Vorbehalt verwertet werden können.

E R G E B N I S S E

Zunächst sei die Wirkung von Hydrastisalkaloiden gegenüber Adrenalin im Vergleich mit Ergotamintartrat untersucht und zwar einmal die Wirkung des Hydrastis-extractes, zum anderen Mal die Adrenalinhemmung durch die Reinalkaloide.

A) Adrenalinhemmung durch Hydrastis!

1) Die Wirkung des Fluidextractes DAB 6

a) Lösungsmittel

Ich verwandte bei meinen Untersuchungen den Hydrastisfluidextract nach DAB 6. Diesen muß man wegen zu starker Konzentration verdünnen. Dabei gilt es ein geeignetes Lösungsmittel für den Extract zu finden, weil in Wasser (mit Ausnahme von Berberin unter bestimmten Bedingungen) die Hydrastis-Alkaloide fast unlöslich sind. Da aber nur die reine Hydrastiswirkung erfaßt werden soll, läßt sich andererseits ein Lösungsmittel, dem selbst eine Hemmung der Adrenalinaktivität zukommt, nicht verwenden, ebensowenig ein Stoff, der allein die Aktivität der Samenblasen hemmt. Dies letztere ist leider beim Chloroform, dem besten Lösungsmittel für Hydrastis-Alkaloide, der Fall. Über die Löslichkeitsverhältnisse in Wasser, Alkohol und Chloroform gibt die Tabelle 1 Auskunft.

TABELLE 1

Löslichkeit von Berberin und Hydrastin

<u>Hydrastin:</u>		<u>Berberin:</u>
1) Wasser	0,003 : 100	1 : 4,5
2) Äthanol	0,83 : 100	1 : 100
3) Chloroform	7,14 : 100	

Es standen demnach von vornherein nur ganz wenige, und zwar eigentlich nur die physiologischen Lösungsmittel zur Wahl, wie reines Wasser, Tyrodelösung, 0,9 % NaCl-Lösung und eventuell verdünnter Alkohol. Chloroform scheidet nach den obigen Ausführungen ganz aus.

Bei der Verdünnung von Hydrastisextract mit wässrigen Lösungsmitteln bildet sich stets ein feinkörniger gelber Niederschlag, welcher sicher auch einen Teil der wirksamen Substanzen enthält, da das Filtrat im Vergleich zur unfiltrierten Lösung weniger wirksam ist. Es wurde die filtrierte Lösung mit der unfiltrierten in mehreren Versuchen verglichen (siehe Tabelle 2).

TABELLE 2

Wirkung filtrierter und unfiltrierter wässriger Lösungen des
1 : 100 verdünnten Hydrastisextractes

(Die Lösungen wurden durchweg mit 0,9 % NaCl-Lösung zubereitet)

Art der Lösung:	Anzahl der Versuche	Adrenalinaktivität:		
		gesteig.	gehemmt	unveränd.
Filtrierte:	5	1	2	2
Unfiltriert:	12	3	8	1

Berücksichtigt ist hierbei nur das Verhalten der Organe gegenüber der ersten Adrenalinabgabe nach der Alkaloidzufuhr.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, erwies sich die unfiltrierte Verdünnung in 66 % der Fälle als adrenolytisch wirksam, demgegenüber hemmte die filtrierte Lösung nur in 40 % der Fälle die Adrenalinaktivität.

Berücksichtigt man die Stärke der Wirkung in den einzelnen Fällen, so war die der filtrierten Lösung in beiden Fällen nur sehr gering, während die unfiltrierte Verdünnung die Adrenalinreaktion in einigen Fällen bis zu 50 % hemmte. In 3 Fällen trat bei der unfiltrierten Lösung eine geringgradige Reaktionsumkehr auf, d. h. eine Steigerung der Adrenalinreaktion (im Höchstfall um 15 %). Auch bei der filtrierten Lösung wurde in einem Falle die Adrenalinwirkung minimal gesteigert.

In Alkohol sind die Hydrastis-Alkaloide ebenfalls nicht leicht löslich (siehe Tab. 1). Es gelingt jedoch, eine klare Lösung herzustellen, wenn man die wasserunlöslichen Bestandteile zunächst mit Tyrodelösung ausfällt und dann reinen Alkohol hinzufügt. Um eine geeignete Konzentration zu erzielen, wurde wie folgt verfahren:

Aus 0,1 ccm Extractum Hydrastis wurde mit 0,9 ccm Tyrodelösung die alkohol-lösliche Fraktion zuerst gefällt, sodann mit 1 ccm 96 % Alkohol wieder in Lösung gebracht und diese Lösung mit Tyrode auf 10 ccm aufgefüllt, um eine Verdünnung des Extractes von 1 : 100 zu erhalten, von welcher sich 2 ccm zu den 60 ccm Nährlösung hinzugefügt als adrenolytisch wirksam erwiesen.

Es erhebt sich jedoch hierbei die Frage, ob dem Alkohol als Lösungsmittel in dieser Konzentration nicht selbst eine Hemmung der Adrenalinreaktion zukommt. Vier Versuche, in welchen die verwendete Alkoholmenge von 0,2 ccm 96 %igen Alkohols 60fach verdünnt allein auf die Samenblasen zur Einwirkung gebracht wurde, ließen diese Frage bejahen. In allen Fällen trat eine deutliche Hemmung der Adrenalinreaktion auf.

Es wurde deshalb auf die Anwendung einer ganz klaren Lösung in den weiteren Versuchen verzichtet, um eine unverfälschte Hydrastiswirkung zu erzielen, und die erforderlichen Konzentrationen mit 0,9 % NaCl-Lösung hergestellt. Wenn auch die Versuche infolge des Auftretens von Niederschlägen quantitativ nicht genau ausgewertet werden können, so lassen sie doch eindeutig erkennen, ob und in welchen Konzentrationen dem Hydrastisextract überhaupt eine adrenolytische Wirkung zukommt, und ob diese durch unterschwellige Secaledosen potenziert wird.

Da im übrigen auch der Hydrastisextract nach DAB 6 eine 85%ige alkoholische Lösung ist, wurde noch ein Versuch angestellt, ob der im Extract enthaltene Alkohol etwa für die "Adrenolyse" verantwortlich zu machen ist. Diese Frage konnte verneint werden. Wie aus diesem Versuch hervorging, wirkt Alkohol in einer Endkonzentration von $1 : 1,4 \times 10^{-3}$ nicht mehr hemmend auf die Adrenalinaktivität der Samenblasen. Bei der in den meisten Versuchen angewandten Verdünnung des Hydrastisextractes war die Endkonzentration an Alkohol wesentlich geringer, nämlich nur $1 : 7 \times 10^{-3}$. Es darf daher als sicher angenommen werden, daß es nicht

der im Extract enthaltene Alkohol ist, welcher die adrenolytische Wirkung hervorruft.

Es kamen im Verlauf aller Versuchsreihen 3 Extractsorten verschiedener Herkunft zur Anwendung, welche im folgenden mit I, II und III bezeichnet sind. Alle drei zeigten ein sehr unterschiedliches Verhalten, sowohl im Hinblick auf ihre wirksame Konzentration, als auch in der Qualität ihrer Wirkungsweise. Von I und II hat sich eine Endkonzentration von $1 : 3 \times 10^{-3}$, von III dagegen erst eine solche von $1 : 1,5 \times 10^{-3}$ als wirksam erwiesen, d. h. also genau die doppelte Menge wie von I und II. Dabei zeigten gleiche Mengen durchaus nicht immer gleiche Ergebnisse. Nicht nur, daß der Wirkungsgrad der Einzeldosis der jeweiligen Sorte fast immer verschieden war, sondern es wurde die Adrenalinaktivität in mehreren Fällen überhaupt nicht beeinflußt; manchmal wurde die Adrenalinaktivität sogar gesteigert. Um hier klare Verhältnisse zu schaffen, hat sich die Untersuchung der Reinalkaloide als unerläßlich erwiesen.

b) Haftfähigkeit

Schon bei den ersten Versuchen fiel auf, daß im Laufe eines Versuches die Wirkung der Hydrastis-Alkaloide zunimmt, obgleich jedesmal eine gleich große Dosis verabreicht wurde. Auf diese Tatsache hat bereits H. LANGECKER (21) im Jahre 1926 hingewiesen. Es wurden eigens zur Bestätigung dieses Effektes 9 Versuche angestellt, deren Ergebnis Tabelle 3 veranschaulicht.

TABELLE 3

Adrenalinaktivität nach wiederholter Zufuhr von Extractum Hydrastis in einer Endkonzentration von $1 : 3 \times 10^{-3}$.

Versuch Nr.	A			B			C		
	Steigerung	Hemmung	kein Einfluß	Steigerung	Hemmung	kein Einfluß	Steigerung	Hemmung	kein Einfluß
1		10 %			50 %			47 %	
2		27 %			33 %			13 %	
3		12 %			27 %			-	
4		52 %			52 %			60 %	
5		61 %			47 %			0 %	
6	77 %				74 %			-	
7		23 %			18 %			-	
8		0 %			50 %			-	
9		15 %			63 %			24 %	

Dabei bedeutet A die erste, B die zweite und C die dritte Alkaloidzufuhr im Laufe eines Versuches am gleichen Organ. Die Werte geben die Stärke der Adrenalinhemmung in % der vorangehenden normalen Adrenalinreaktion an, sie beziehen sich nicht auf einen Vergleich mit Gynergen.

Wie man sieht, ist in 7 Fällen die 2. Hydrastisgabe von erhöhter Wirksamkeit gegenüber der ersten, und zwar tritt trotz Auswaschung die Zunahme der Wirkung meist nach der 2. Hydrastisgabe auf, wogegen nach der dritten Gabe die Hemmung der Adrenalinaktivität wieder abnimmt (mit Ausnahme eines Falles). Wahrscheinlich hängt dies Verhalten bereits mit einer Schädigung des Organs nach der relativ langen Versuchsdauer zusammen. In den Versuchen 3, 6, 7 und 8 wurde wegen einer solchen Schädigung, welche sich in unregelmäßigen Adrenalinreaktionen äußerte, auf einen dritten Alkaloidtest verzichtet.

Diese Ergebnisse führen zu dem Schluß, daß die Organe entweder durch die erste

Hydrastisgabe für die Alkaloide sensibilisiert werden, oder daß sich die wirksame Substanz nicht genügend auswaschen läßt, wodurch es zur Kumulation kommen könnte. Für diese letztere Annahme spricht unter anderem die Tatsache, daß sich die Organe nach Zufuhr stärker konzentrierter Lösungen auch nach dem Auswaschen nur langsam erholen, doch könnte dieser Vorgang auch als einmalige Schädigung gedeutet werden. Was vielmehr zu der Annahme verstärkter Haftfähigkeit des Hydrastisextractes in den Geweben berechtigt, ist der Umstand, daß bei wiederholter Hydrastiszufuhr nach einem Zeitraum von 2 Stunden der adrenolytische Effekt nicht in dem Maße verstärkt wird, als wenn man den Versuch schon nach 1 1/4 Std. wiederholt (Abbildung 1 und 2). Daraus läßt sich folgern, daß Reste von Extractum Hydrastis in dem Gewebe haften bleiben, welche nach einem genügend langen Zeitintervall allmählich doch wieder auswaschbar werden. Würde es sich bei der Wirkungssteigerung nach wiederholter Zufuhr um Sensibilisierungsvorgänge handeln, müßte das einmal sensibilisierte Organ die gesteigerte Empfindlichkeit auch über längere Zeiträume beibehalten.

Den Beweis für das Haftenbleiben der Hydrastiswirkstoffe erbrachten die Versuche mit den Reinalkaloiden (s.w.u.).

c) Potenzierung durch Secale

In einer weiteren Versuchsreihe wurde nun Ergotamin mit Extractum Hydrastis zusammen gegeben, um den von UHLENBROOK (41) angegebenen Potenzierungseffekt zu erzielen.

In der gleichen Versuchsanordnung wie eingangs beschrieben wurden hierbei sowohl die Ergotamin- als auch die Hydrastisdosen variiert, um die fragliche Potenzierung mit Sicherheit entweder nachweisen oder ausschließen zu können. Einerseits wurde bei einer Schwellendosis von Hydrastis Gynergen von einer unwirksamen zu einer wirksamen Dosis gesteigert und andererseits wurde dann im umgekehrten Verfahren eine eben unterschwellige Ergotamindosis zunächst mit einer nur schwach wirksamen und dann mit einer stärkeren Hydrastisdosis kombiniert. Die beiden Alkaloide wurden nicht vorher gemischt, sondern getrennt in das Reaktionsgefäß gegeben. Man ließ sie 15 Minuten lang einwirken und gab dann Adrenalin hinzu. Nach Registrierung der hierauf eintretenden Reaktion wurden nach weiteren zwei Minuten die Alkaloide zusammen mit dem Adrenalin durch 3maliges Auswaschen entfernt. Die Adrenalininjektionen wurden alle 15 Minuten solange wiederholt, bis die Ausschläge wieder gleichmäßig waren. Dann wurde ein weiterer Versuch angeschlossen und zwar entweder mit der gleichen Alkaloidzusammenstellung, in der Absicht, das erste Ergebnis zu reproduzieren, oder aber, sofern beim ersten Mal die Wirkung ausgeblieben war, in veränderter Zusammensetzung der beiden Faktoren, bzw. stärkeren Konzentrationen der einzelnen Teile.

Da selbst die beiden Samenblasen ein- und desselben Tieres oft verschieden empfindlich für die einzelnen Alkaloide sein können, wurde in einigen Fällen ein sog. Kreuztest durchgeführt, um auszuschließen, daß die individuelle Organreaktion das Ergebnis in positivem oder negativem Sinne beeinflußt. Einen solchen Kreuztest zeigt die Abbildung 3. Dabei wurden die Einzelfaktoren Hydrastis und Secale so gewählt, daß einmal eine wirksame Secaledosis mit einer nur schwach wirksamen Hydrastisdosis (untere Kurve A), das andere Mal eine wirksame Hydrastismenge mit einem Schwellenwert von Gynergen (obere Kurve A) kombiniert wurde. Bei B wurde die Versuchsanordnung gekreuzt, so daß jetzt für die beiden verschiedenen Alkaloidgemische jeweils der Ort ihrer Einwirkung vertauscht war. Die Wirksamkeit, bzw. die Unwirksamkeit der angewandten Alkaloidmengen wurde in mehreren Versuchen ausprobiert. Dabei hat sich beim Gynergen im allgemeinen eine Endkonzentration von $1 : 1,5 \times 10^{-7}$ als gut wirksam, eine solche von $1 : 3 \times 10^{-7}$ als schwach wirksam erwiesen.

Extractum Hydrastis zeigte eine schwache, aber deutliche Wirkung bei einer Endkonzentration von $1 : 1,5 \times 10^{-3}$, bei einer Endkonzentration von $1 : 3 \times 10^{-3}$ war es in vielen Fällen unwirksam. Wie deutlich aus der Abbildung hervorgeht, ist in keinem der 4 Versuche eine Wirkung aufgetreten, die über den Effekt einer der beiden Komponenten, Extractum Hydrastis oder Secale, hinausgeht (siehe auch Abbildung 4), d. h. wir haben es entweder mit einer reinen Gynergenwirkung (obere Kurve B, untere Kurve A), oder aber mit einer reinen Hydrastiswirkung (obere Kurve A, untere Kurve B) zu tun. Die jeweilige Schwellendosis des zweiten Faktors hat nicht mal zu einer additiven Verstärkung, geschweige denn zu einer Potenzierung der Adrenolyse geführt.

Abbildung 4 zeigt zur genauen Erläuterung auch über die Intensität des Wirkungsgrades, welche jede der beiden Komponenten für sich aufweist, noch einmal die Wirkung der einzelnen Partner nebeneinander. Gynergen in einer Endkonzentration von $1 : 3 \times 10^{-7}$ ist hier völlig unwirksam und der Effekt von Extractum Hydrastis in der Endkonzentration von $1 : 3 \times 10^{-3}$ für sich allein ist der gleiche, wie derjenige eines Gemisches beider Substanzen in den angegebenen Konzentrationen.

Auf der Abbildung 3 sieht man weiterhin besonders deutlich, wie verschieden die einzelnen Samenblasen auf die gleiche Alkaloiddosis reagieren. Wenn man von der schwachen Wirkung des Extractum Hydrastis in der Endkonzentration von $1 : 3 \times 10^{-3}$ absieht, so hat hier auf der unteren Kurve im Versuch A das Gynergen in der Endkonzentration von $1 : 1,5 \times 10^{-7}$ so gut wie überhaupt keine Wirkung gezeigt, während die gleiche Dosis auf der oberen Kurve im Versuch B die Adrenalinaktivität um etwa 30 % gehemmt hat.

2. Wirkung der Reinalkaloide auf Adrenalin

Wie eingangs bereits erörtert, wichen die von mir angewandten Extractsorten I, II und III in ihrer Wirkung stark voneinander ab. Nach den verschiedenen Angaben hinsichtlich des $\%$ -Gehaltes der Droge an Alkaloiden seitens der einzelnen Autoren ist dies durchaus verständlich. Es wurde deshalb in einer weiteren Versuchsreihe die Wirkung der Reinalkaloide untersucht. Dabei zeigte sich überraschenderweise, daß eine adrenalinhemmende Wirkung hauptsächlich dem Berberin zukommt, während das Hydrastin (wenigstens in Konzentrationen wie sie im Extractum Hydrastis vorkommen) völlig unwirksam ist. Auch das Hydrastinin zeigte in kleinen Dosen keine Wirkung. Das Hydrastin wirkt erst in einer Endkonzentration von $1 : 2 \times 10^{-3}$. Das ist eine sehr starke Konzentration, wenn man bedenkt, daß Gynergen in einigen Fällen bereits in einer Endkonzentration von $1 : 3 \times 10^{-7}$ eine ähnliche Wirkung entfaltet (Abb. 5 und 6). Abgesehen davon ist das Hydrastin niemals in solch hohen Konzentrationen im Extract enthalten. Die im Extract auftretenden Konzentrationen sind völlig unwirksam.

Dagegen erwies sich das Berberin noch in einer Endkonzentration von $1 : 3,75 \times 10^{-4}$ deutlich wirksam. Nach Gstirner kann zwar die Droge bis zu 4 % Berberin enthalten, der Berberingehalt des Fluidextractes ist jedoch wesentlich geringer. Nach Gstirner enthält der Fluidextract maximal bis zu 2,5 % der Gesamtalkaloide. Gesetzt den Fall, der Berberinanteil würde davon die Hälfte betragen, so wären das 1,25 % Berberin. Der $1 : 100$ verdünnte Extract wäre dann eine Berberinlösung von $1 : 8\,000$. Von dieser Lösung erwiesen sich 4 ccm nach weiterer 60facher Verdünnung noch als adrenolytisch wirksam. Daraus errechnet sich eine Endkonzentration an Berberin von $1 : 1,2 \times 10^{-5}$. Das reine Berberin war jedoch erst in einer Endkonzentration von $1 : 3,75 \times 10^{-4}$ wirksam, d. h. in einer etwa 3mal stärkeren Lösung als im Extract selbst. Es kann demnach nicht das Berberin allein für die adrenolytische Wirkung des Extractes verantwortlich gemacht werden, sondern es muß noch eine andere Substanz an dieser Wirkung beteiligt sein.

Aber auch das Hydrastinin ist in den schwachen Konzentrationen adrenolytisch unwirksam. Kleine Dosen, die einer Endkonzentration von $1 : 6,25 \times 10^{-4}$ entsprechen, bewirken sogar eine Steigerung des Adrenalineffektes, und erst bei einer Endkonzentration von $1 : 1,6 \times 10^{-4}$ zeigt es eine schwache Hemmung der Adrenalinreaktion.

Es muß demnach im Extract eine noch unbekannte Substanz enthalten sein, welche für die Wirkung mitverantwortlich ist.

B) Die Wirkung der Hydrastis-Reinalkaloide auf Acetylcholin und Histamin

Bei der Durchsicht der Literatur im Hinblick auf die Wirksamkeit von Hydrastisalkaloiden fiel neben anderen eine Arbeit von E. RENTZ (32) auf, in welcher der Verfasser einen Antagonismus des Berberins gegenüber Acetylcholin am isolierten Kaninchendarm beschreibt. Bei einer Prüfung dieses Effektes an der isolierten Samenblase des Meerschweinchens konnte ich die Ergebnisse von Rentz bestätigen. Das Berberin hebt nicht nur die Wirkung von Adrenalin auf, sondern auch diejenige von Acetylcholin (Abb. 7) und Histamin.

Die Abbildung 7 liefert weiterhin einen Beweis für die Haftfähigkeit des Berberins im Gewebe. Man sieht deutlich, daß die zweite Acetylcholinreaktion nach der Alkaloidzufuhr stärker beeinträchtigt ist als die erste. Auch die dritte und vierte ist noch stark herabgesetzt. Das läßt sich nur so erklären, daß sich das Alkaloid nicht restlos auswaschen läßt und daß es nun infolge längerer Einwirkungsdauer auf die zweite Acetylcholinreaktion eine stärkere Hemmung ausübt als auf die erste. Einige weitere Versuche ergaben, daß in der Tat die Einwirkungsdauer des Alkaloids auf die Organe von wesentlicher Bedeutung ist für das Ausmaß seiner Wirkung.

Auch das Berberin zeigt bei wiederholter Zufuhr verstärkte Wirksamkeit, jedoch keinen Potenzierungseffekt durch Secale.

Das Hydrastin hemmt ebenfalls die Wirkung des Acetylcholins in einer Endkonzentration von $1 : 8,3 \times 10^{-3}$. Die Wirkung auf Histamin ist beim Hydrastin nicht sicher reproduzierbar.

Die Wirkung von Hydrastinin auf Acetylcholin und Histamin wurde nicht untersucht.

B E S P R E C H U N G

I. Eignung der Samenblase als Testobjekt für die
Standardisierung von Hydrastisextract

a) Haftfähigkeit

Die hier mitgeteilten Versuche haben gezeigt, daß die starke Haftfähigkeit der Hydrastisalkaloide am Gewebe ihre quantitative Auswertung im Samenblasentest u. U. erschwert. Die starke Haftfähigkeit zeigte sich einmal in der verstärkten Wirksamkeit des Fluidextractes und auch der einzelnen Reinalkaloide bei wiederholter Zufuhr nach mehrfachem Auswaschen der ersten Gabe, was auf Kumulationsvorgänge schließen läßt. Die Haftfähigkeit ist besonders stark beim Berberin, dies zeigten vor allem die Versuche mit Acetylcholin, dessen Wirkung durch Berberin nach dem Auswaschen des Alkaloids noch stärker gehemmt wurde als in Anwesenheit desselben, was doch wohl nur so erklärt werden kann, daß das Berberin eben nicht ganz ausgewaschen werden konnte. Durch die längere Einwirkungsdauer der Berberinreste auf die Samenblase wurde nun die Wirkung der nächsten Acetylcholingabe stärker gehemmt als die der ersten. Mit absoluter Sicherheit zeigt aber noch ein anderer Umstand die schlechte Auswaschbarkeit des Berberins aus dem Gewebe, auf den von mir bisher noch nicht deutlich genug hingewiesen wurde: das Berberin, das von allen 3 Alkaloiden die stärkste Wirksamkeit äußerte, ist ein leuchtend gelber Farbstoff, der wie bereits eingangs angeführt, seit Jahrhunderten von den Indianern zum Färben von Geweben verwendet wird. Jeder kann sich leicht davon überzeugen, daß einmal mit Berberin behandelte Samenblasen trotz wiederholten Auswaschens ihre gelbe Farbe behalten. Damit erübrigt sich wohl jede weitere Beweisführung für das Haftvermögen von Berberin im Gewebe. Es dürfte sich nach diesen Ausführungen wohl kaum um eine spezifische Haftfähigkeit des Berberins am Samenblasengewebe handeln, vielmehr ist anzunehmen, daß es auch am Gewebe anderer Organe haftet, z. B. am Uterus. Es ist daher nicht zu erwarten, daß sich derselbe besser als Testobjekt zur Auswertung von Hydrastisalkaloiden eignet als die Samenblase. Wie bereits eingangs mitgeteilt, eignet sich der Samenblasentest für die Auswertung der Hydrastisalkaloide insofern am besten, als die Alkaloide in niedrigen Konzentrationen nur die Adrenalin- Kontraktionen hemmen, ohne selbst Kontraktionen an der Samenblase auszulösen (in hohen Konzentrationen kommt dies gelegentlich vor). Trotz der Haftfähigkeit gestattet der Samenblasentest bei richtigem Vorgehen, die Wirkung der Hydrastisalkaloide auf die Adrenalin- kontraktion mit einiger Sicherheit zu beurteilen. Das richtige Vorgehen, um grobe Fehler zu vermeiden, ist meines Erachtens nach folgendes: Es ist darauf zu achten, daß zwei auf Adrenalin möglichst gleichmäßig reagierende Samenblasen verwen-

det werden. Ferner sollte man an jedem Organ nur einen Test mit Hydrastisalkaloiden machen und dabei das zweite zu einem Vergleich mit Ergotamintartrat heranziehen. (Ergotamintartrat erscheint auf Grund der Versuche von J. BRÜGGER (6) als Standardsubstanz besonders geeignet.) Man behandelt am besten zunächst nur ein Organ mit Hydrastis, das andere mit Ergotamintartrat. Um dann das gewonnene Ergebnis zu reproduzieren, sollte man immer einen Kreuztest durchführen und beim zweiten Versuch die beiden Alkaloide vertauschen, so daß nunmehr Hydrastis auf die vorher mit Ergotamintartrat getestete Samenblase zur Einwirkung kommt und umgekehrt. Nur bei diesem Vorgehen lassen sich Kumulationseffekte mit Sicherheit ausschließen.

b) Lösungsmittel

Erschwerend wirkt bei der Untersuchung von Hydrastisextracten, daß nur der verdünnte Extract für die Versuche verwendet werden kann, weil der unverdünnte zu stark ist. Dabei stellen die schlechten Lösungsbedingungen der Wirkstoffe für die Ermittlung genauer Werte ein Hindernis dar. Exakte Ergebnisse lassen sich nur mit einer echten Lösung erzielen: "Corpora non agunt, nisi soluta!"

Meine Versuche haben ergeben, daß das geeignetste Lösungsmittel 0,9 % NaCl Lösung ist, erstens weil diese selbst auf die Adrenalincontraktion nicht hemmend wirkt und zweitens weil sie die Samenblasen nicht schädigt.

c) Die die Adrenalincontraktion hemmende Dosis von Hydrastisextract

Je nach Herkunft und Zubereitung wirken die einzelnen Hydrastisextracte sehr unterschiedlich stark. Im allgemeinen hat sich in meinen Versuchen eine Verdünnung von 1 : 3 000 als eben noch wirksam erwiesen.

d) Haltbarkeit

Ungünstig ist ferner, daß sich die Extracte nur begrenzt halten. Die von mir verwendete Extractsorte I zeigte anfangs bei Berührung mit einem wässrigen Lösungsmittel nur geringe Präcipitationen. Nach einem Zeitraum von 3 bis 4 Monaten setzte sich bei der wässrigen Lösung der Abfüllung I ein dicker gelber Niederschlag ab. Ein Versuch in den früher verwendeten Konzentrationen von 1:3000 ergab eine irreversible Schädigung des Organs, d. h. nach starker Hemmung der Adrenalinreaktion trat keine Erholung mehr auf.

e) Individuelle Reaktionsbereitschaft der Organe

Die Schwankungsbreite der Ergebnisse mit Extractum Hydrastis ist jedoch nicht allein dem Pharmakon zuzuschreiben. Nicht nur ein- und dieselbe Extractsorte, sondern auch die reinen Substanzen der Hydrastis canadensis, ja selbst Gynergen ergaben in gleichen Konzentrationen oft ganz unterschiedliche Resultate. Man muß bei allen biologischen Testmethoden auch die individuelle Reaktionsbereitschaft der verwendeten Organe berücksichtigen. Welch starken Schwankungen auch diese unterliegt, zeigen gerade die Versuche mit Gynergen. Man wird immer wieder finden, daß obwohl die Gynergenwirkung im allgemeinen gut definiert ist, hin und wieder abweichende Werte auftreten, die nur mit einer von der Norm abweichenden Reaktionsbereitschaft des Testorgans erklärt werden können. Auch die Reaktionsbereitschaft für Adrenalin ist ja bei den einzelnen Samenblasen oft sehr verschieden (siehe Abb. 1, 2 und 5). Sogar die Samenblasen ein- und desselben Tieres zeigen oft eine völlig differente Reaktionsbereitschaft. Auch um die hierdurch möglichen Fehler zu vermeiden, sollte der oben beschriebene Kreuztest stets angestellt werden, was auch von mir nicht in allen Fällen gemacht wurde.

Im allgemeinen verursachte Gynergen in einer Endkonzentration von $1 : 1,5 \times 10^{-7}$ eine Adrenalinhemmung um mindestens 50 %. Es kam jedoch in einigen Ausnahmefällen vor, daß Gynergen noch in einer Konzentration von $1 : 6 \times 10^{-7}$ zu einer etwa 75 %igen Hemmung führte, während es in einer Konzentration von $1 : 1,5 \times 10^{-7}$ völlig wirkungslos war.

II. Hemmung der Adrenalinwirkung durch die Hydrastis-Reinalkaloide

Da die Versuche mit Hydrastisextracten so unterschiedliche Ergebnisse lieferten, habe ich die isolierten Reinalkaloide einer näheren Prüfung unterzogen. Dabei hat sich, im Gegensatz zu den Versuchen von LANGECKER (21), das Berberin als am stärksten wirksam erwiesen. H. Langecker fand im Jahre 1926 in Versuchen Kaninchenuterus beim Hydrastin die stärkste Wirksamkeit. Dieses hat sich in den Konzentrationen, in denen es im Extract vorkommt, in meinen Versuchen als völlig unwirksam erwiesen, wohingegen das Berberin eine deutliche Wirksamkeit noch in Konzentrationen von $1 : 3,75 \times 10^{-4}$ zeigte. Diese Konzentration ist aber immer noch etwa 3mal stärker als die Berberinkonzentration im Extract, so daß für die adrenolytische Wirkung des Extractes nicht das Berberin allein verantwortlich gemacht werden kann, sondern noch eine andere, vermutlich noch unbekannte Substanz an der Wirkung beteiligt sein muß.

III. Hemmung der Acetylcholin- und Histaminwirkung durch die Hydrastisalkaloide

Besonders bedeutungsvoll ist die Tatsache, daß die Hydrastisalkaloide nicht nur die Wirkung von Adrenalin, sondern auch diejenige von Acetylcholin und Histamin aufheben. RAYMOND-HAMET hatte ja bereits im Jahre 1934 Zweifel daran geäußert, die Hydrastisalkaloide als Sympathicolytica zu bezeichnen, da sie nicht in der Lage sind, am Hundeherzen die chronotrope Adrenalinwirkung zu beeinflussen, sondern nur die inotrope Adrenalinwirkung verändern.

Die antagonistische Wirkung der Hydrastisalkaloide gegenüber Acetylcholin und Histamin stellt ihre Eigenschaft als Sympathicolytica zumindest sehr in Frage. Außerdem wirft dieser Effekt erneut die Frage auf, ob der Angriffspunkt dieser Substanzen im Nervengewebe oder in der Muskelzelle zu suchen ist. Zugunsten des ersteren spricht die Tatsache, daß Hydrastin eine Motilitätssteigerung an den Samenblasen hervorruft, welche sich in rhythmischen Kontractionen äußert. Eine Paralyse der Muskelzelle kann daher durch diese Substanz nicht hervorgerufen werden. Auch das Berberin soll eine erregende Wirkung auf glattmuskelige Organe entfalten, wie aus den Arbeiten älterer Autoren hervorgeht. (An den Samenblasen ist in meinen Versuchen in den angewandten Konzentrationen keine Motilitätssteigerung aufgetreten.) Es ist daher anzunehmen, daß die Hydrastisalkaloide auf beide Komponenten des vegetativen Systems, d. h. sowohl auf die sympathischen, als auch auf die parasympathischen Nervenendigungen einen Einfluß ausüben, wofür sich auch bereits andere Autoren ausgesprochen haben. Erwähnt seien in diesem Zusammenhang nur die Arbeiten von LUNDBERG (25) und MARFORI (27).

IV. Potenzierung der Hydrastiswirkung durch geringen Zusatz von Secale

In einer großen Anzahl von Versuchen habe ich mich darum bemüht, den von UHLENBROOK (41) beschriebenen Potenzierungseffekt unterschwelliger Secaledosen auf die Hydrastisalkaloide zu reproduzieren. Es ist mir nicht gelungen.

Unter Potenzierung der Wirkung einer Substanz versteht man, daß die Wirkung einer gleichbleibenden Substanzmenge bei gleicher Einwirkungsdauer unter bestimmten Bedingungen vervielfacht wird. In dem von U. beschriebenen Falle soll angeblich durch Zusatz einer kleinen für sich allein nicht wirksamen Menge Secale die schwache adrenolytische Wirkung der Hydrastisalkaloide um ein Vielfaches verstärkt werden.

Aus meinen Versuchsergebnissen geht deutlich hervor, daß bei der Kombination von Hydrastis mit einer kleinen Menge Secale die adrenolytische Wirkung von Hydrastis nicht vervielfacht wird. Sie wird entweder überhaupt nicht oder nur ganz gering verstärkt.

Die von mir weiter oben beschriebene starke Haftfähigkeit der Hydrastisalkaloide in den Geweben gibt zu der Vermutung Anlaß, daß die durch sie bedingten kumulativen Effekte von Uhlenbrook als Potenzierung gedeutet worden sind. Leider geht aus der Arbeit von U. nicht hervor, ob den von ihm angegebenen Versuchen mit Hydrastisextracten schon ein Versuch mit der gleichen Substanz am gleichen Präparat vorangegangen ist, oder ob es sich dabei jeweils um den ersten Versuch handelt. Er spricht jedenfalls von der leichten Auswaschbarkeit der Hydrastisalkaloide: "Von wesentlicher Bedeutung ist die Tatsache, daß die Hydrastisalkaloide sehr leicht auswaschbar sind", was doch wohl darauf schließen läßt, daß er seine Versuche mehrfach am gleichen Organ wiederholt hat. Auch in seiner Zusammenfassung Abs. I betont U. die leichte Auswaschbarkeit von Hydrastis und die damit verbundene Reproduzierbarkeit seiner Versuche: "Die sympathicolytische Wirkung des officinellen Hydrastis-Fluidextractes wird untersucht und dabei festgestellt, daß diese nicht nur biologisch meßbar, sondern auch durch die leichte Auswaschbarkeit der Wirkstoffe wiederholt reproduzierbar ist." Aus den von mir eingangs beschriebenen Versuchen geht jedoch deutlich hervor, daß die Hydrastisalkaloide eben nicht leicht auswaschbar sind, und daß daher wirklich verwertbare Ergebnisse nur aus dem ersten Versuch an einem Präparat gewonnen werden können. Es ließe sich vielleicht bei Einhaltung eines genügend langen Zeitintervalles zwischen den einzelnen Versuchen noch ein zweiter Test am gleichen Organ anschließen, doch besteht hierbei die Gefahr, daß das Organ nach so langer Versuchsdauer schon so weit geschädigt ist, daß eine zuverlässige Reaktionsbereitschaft nicht mehr garantiert ist. Für eine Schädigung in diesem Sinne spricht auch das Bild der Adrenalinausschläge nach so langer Versuchsdauer. Normalerweise soll die Wirkung des Adrenalins sich so gestalten, daß nach mehr oder minder raschem Anstieg auf eine maximale Kontraktion ein allmählicher Abfall der Kontraktionsintensität erfolgt, was sich in einem linear verlaufenden Abfall auf der Kurve zeigt. Nach einer zweimaligen Hydrastiszufuhr (etwa 4 1/2stündige Versuchsdauer) reagieren die Samenblasen jedoch häufig nach anfänglicher Hemmung, im Gegensatz zu dem oben beschriebenen normalen Verhalten, mit mehreren Maximalkontraktionen auf Adrenalin, wobei das Organ nach jeder Kontraktion vollständig erschlafft (Rückgang der Ausschläge bis zur Nulllinie).

Uhlenbrook hat in seiner Arbeit genaue Zahlenwerte angegeben, wievielfach die Wirkung einer bestimmten Menge Hydrastisextract durch eine bestimmte Dosis Gynergen gesteigert werden kann. Abgesehen davon, daß in keinem meiner Versuche überhaupt ein Effekt eingetreten ist, den man als Wirkungsvervielfältigung

ansehen könnte, kann ich mir nicht erklären, wie U., der ja mit Hydrastis-extract und nicht mit den Reinalkaloiden gearbeitet hat, derart genaue Werte für die Potenzierung gewonnen hat, da nach meinen obigen Ausführungen der Extract eine höchst unzuverlässige Substanz ist. Aber auch die Versuche mit den Reinalkaloiden, insbesondere mit Berberin, haben keine Potenzierung durch Secale ergeben.

V. Unterschiede im Verhalten der Hydrastisalkaloide und der Secalealkaloide an der Samenblase

Von Secalepräparaten wurde in meinen Versuchen nur das Ergotamintartrat verwendet, das auf Grund der Versuche von J. Brügger als Vergleichs- und Standardsubstanz besonders geeignet ist.

Wesentliche Unterschiede zeigten sich vor allem in der Intensität der Wirksamkeit und der geringeren Haftfähigkeit im Gewebe. Das Gynergen zeigt noch in einer 800 mal stärkeren Verdünnung als Berberin seine Wirksamkeit gegenüber Adrenalin. Das Berberin zeigte erst in einer Konzentration von $1 : 3,75 \times 10^{-4}$ eine schwache Wirksamkeit, während eine solche beim Gynergen in einigen Fällen schon in einer Konzentration von $1 : 3 \times 10^{-7}$ auftrat. Vergleicht man die Gynergenwirkung mit der Wirkung des Hydrastisextractes, so entfaltet das Gynergen bereits in einer Konzentration, welche den 10 000ten Teil der wirksamen Hydrastiskonzentration beträgt, seine Wirksamkeit gegenüber Adrenalin. Die Zubereitungen I und II von Extractum Hydrastis erwiesen in einer Konzentration von $1 : 3 \times 10^{-3}$ eben noch eine schwache Wirksamkeit. Die Organe sind also für Secalepräparate ungleich empfindlicher als für Hydrastisalkaloide. Kumulative Effekte traten im allgemeinen nicht auf. Es kam wohl auch in einzelnen Fällen vor, daß die zweite Gynergengabe an ein- und demselben Organ eine stärkere Wirkung hatte als die erste, doch war diese Erscheinung nicht von einer solchen Regelmäßigkeit wie bei den Versuchen mit Hydrastis, so daß man diese Wirkung wohl mehr einer individuellen Sensibilitätssteigerung des betreffenden Organs zuschreiben muß. Aus der Abb. I ist im übrigen deutlich ersichtlich, daß gerade die Samenblase, an der diese außergewöhnliche Wirkung aufgetreten ist, im Vergleich mit der zweiten Blase sehr schlecht auf Adrenalin reagiert. Aus diesem Verhalten ist schon eine abnorme Reaktionsfähigkeit, bzw. eine gewisse Minderwertigkeit des Organs abzuleiten.

Der wesentliche Unterschied zwischen den Secale- und den Hydrastisalkaloiden liegt in ihrem Verhalten gegenüber Acetylcholin. Während die Hydrastisalkaloide eine deutliche antagonistische Wirkung gegenüber diesem Stoff zeigen, ist diese Wirkung bei den Secalealkaloiden zweifelhaft. H. LANGECKER (21) fand im Jahre 1926 am Kaninchendarm eine hemmende Wirkung von Ergotamin auf

Acetylcholin, die jedoch nur in Anwesenheit des Ergotamins auftrat, nicht aber nachdem das Ergotamin ausgewaschen war. Die Wirkung war also nicht sehr ausgesprochen, bzw. sehr flüchtig. In meinen Versuchen mit Hydrastisalkaloiden wies vor allem das Berberin eine starke, auch nach mehrmaligem Waschen noch langanhaltende acetylcholinhemmende Wirkung auf. Nun wird ja einerseits die langanhaltende Wirkung des Berberins auf Acetylcholin von mir als ein Beweis dafür angesehen, daß sich das Berberin schlecht aus dem Gewebe auswaschen läßt (siehe weiter oben), woraus sich eine gewisse Übereinstimmung mit Langecker ergibt, insofern nämlich, als eine Hemmung der Acetylcholinwirkung nur in Anwesenheit des Alkaloides besteht, andererseits ist aber neben der langen Dauer auch die Stärke der Berberinwirkung sehr eindrucksvoll. Die Konzentration des Berberins betrug in meinen Versuchen $1 : 1,5 \times 10^{-4}$ und $1 : 7,5 \times 10^{-3}$. Die hemmende Wirkung auf Acetylcholin hielt auch nach mehrmaligem Waschen noch über 1 1/2 Stunden an. Sie betrug im ersten Fall etwa 85 %, im zweiten sogar 100 % (Abb. 7). Wenn man auch eine starke Haftfähigkeit des Berberins am Gewebe voraussetzt, so ist doch anzunehmen, daß zumindest ein Teil wieder ausgewaschen wird, so daß die oben angegebene Berberinkonzentration durch das mehrfache Auswaschen doch noch etwas vermindert wird. Somit muß doch dem Berberin im Gegensatz zu Secale eine relativ starke acetylcholinhemmende Wirkung zugesprochen werden, da es schon in geringer Konzentration eine sehr starke, anhaltende Wirkung entfaltet. Das Hydrastin zeigt auch eine deutliche, aber schwächere acetylcholinhemmende Wirkung, die nicht so anhaltend ist wie beim Berberin (Abb. 8). Die Wirkung des Hydrastinins auf Acetylcholin wurde nicht untersucht.

Außerdem zeigten Hydrastin und Berberin auch eine hemmende Wirkung auf Histamin, die jedoch nicht in allen Fällen eindeutig war.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die isolierte Samenblase des Meerschweinchens läßt sich für die Auswertung von Hydrastisalkaloiden nur mit Vorbehalt verwenden. Quantitativ exakte Ergebnisse lassen sich mit den Wirkstoffen der *Hydrastis canadensis* wegen ihrer starken Haftfähigkeit am Gewebe nur aus ersten Versuchen an einem Organ erzielen. Um den Wirkungsgrad in % der Gynergenwirkung zu bestimmen, muß man mit Rücksicht auf die individuelle Reaktionsbereitschaft der einzelnen Organe den Vergleich der betreffenden Substanzen entweder an zwei Organen desselben Tieres, besser aber an nur einem Organ anstellen. Verwendet man zwei Organe, ist ein Kreuztest zu machen.

2. Bei der Untersuchung der 3 verschiedenen Hydrastisreinalkaloide hat sich, im Gegensatz zu den Ergebnissen von H. Langecker, nicht das Hydrastin, sondern das Berberin als am stärksten adrenolytisch wirksam erwiesen. Es zeigte bereits in einer Endkonzentration von $1 : 3,75 \times 10^{-4}$ eine Hemmung der Adrenalinaktivität.

An zweiter Stelle stand das Hydrastinin, in einer Endkonzentration von $1 : 1,6 \times 10^{-4}$ bewirkte es eine schwache Hemmung der Adrenalinaktivität, in Konzentrationen unter $1 : 1,6 \times 10^{-4}$, z. B. bei einer Konzentration von $1 : 6,25 \times 10^{-4}$, verursachte es nicht nur keine Hemmung, sondern im Gegenteil eine Steigerung der Adrenalinreaktion.

Die schwächste Wirkung zeigte das Hydrastin. Es hemmte die Adrenalinaktivität erst in einer Konzentration von $1 : 2 \times 10^{-3}$.

Da der Hydrastisextract die Alkaloide nur in wesentlich geringeren Konzentrationen enthält, kann zwar das Berberin für die Extractwirkung mitverantwortlich gemacht werden, es wird jedoch außerdem noch eine zweite, noch unbekannte Substanz vermutet, welche an der Wirkung beteiligt ist.

3. Der Antagonismus der Hydrastisalkaloide gegenüber Acetylcholin und Histamin stellt ihre Bedeutung als echte Sympathicolytica in Frage. Der Angriffspunkt der Hydrastisalkaloide läßt sich zufolge ihrer motilitätssteigernden Wirkung an glattmuskuligen Organen sowohl auf Grund eigener Versuche (Hydrastin Abb. 5 und 8), als auch lt. älteren Angaben, an den Nervenendigungen des vegetativen Systems vermuten.
4. Die von K. UHLENBROOK (41) beschriebene Potenzierung der Adrenolyse von Hydrastisalkaloiden durch kleine Secaledosen konnte von mir nicht bestätigt werden.
5. Wesentliche Unterschiede gegenüber Secale (Ergotamintartrat) zeigten sich vor allem in der viel stärkeren Empfindlichkeit der Organe für Secale. Ergotamin wirkt bereits in einer Konzentration ($1 : 3 \times 10^{-7}$), welche den 10 000-ten Teil der wirksamen Hydrastisextractkonzentration ($1 : 3 \times 10^{-3}$) beträgt.

Ein weiterer wichtiger Unterschied ist die viel geringere Haftfähigkeit der Secalealkaloide am Gewebe gegenüber einer sehr intensiven Gewebsaffinität der Hydrastisalkaloide, vor allem des Berberins.

Von ausschlaggebender Bedeutung ist schließlich die starke acetylcholinhemmende Wirkung der Hydrastisalkaloide, welche bei den Secalealkaloiden sehr wenig ausgeprägt und überaus flüchtig ist. Dieser Effekt erfordert eine scharfe Trennung der beiden Wirkstoffgruppen in u. a. auch adrenolytisch wirksame Stoffe (Hydrastisalkaloide) und echte Sympathicolytica (Secalealkaloide).

6. Auf Grund der gewonnenen Ergebnisse können die Hydrastisalkaloide, neben ihrer therapeutischen Verwendung als Stypticum, auch zur Beeinflussung des vegetativen Systems Bedeutung erlangen. Dabei sind die Reinalkaloide wegen ihrer besser kontrollierbaren Wirkung den Fluidextracten vorzuziehen.

Eine Kombination von Hydrastisalkaloiden mit Ergotamin mit dem Ziele einer Wirkungsvervielfältigung ist abzulehnen.

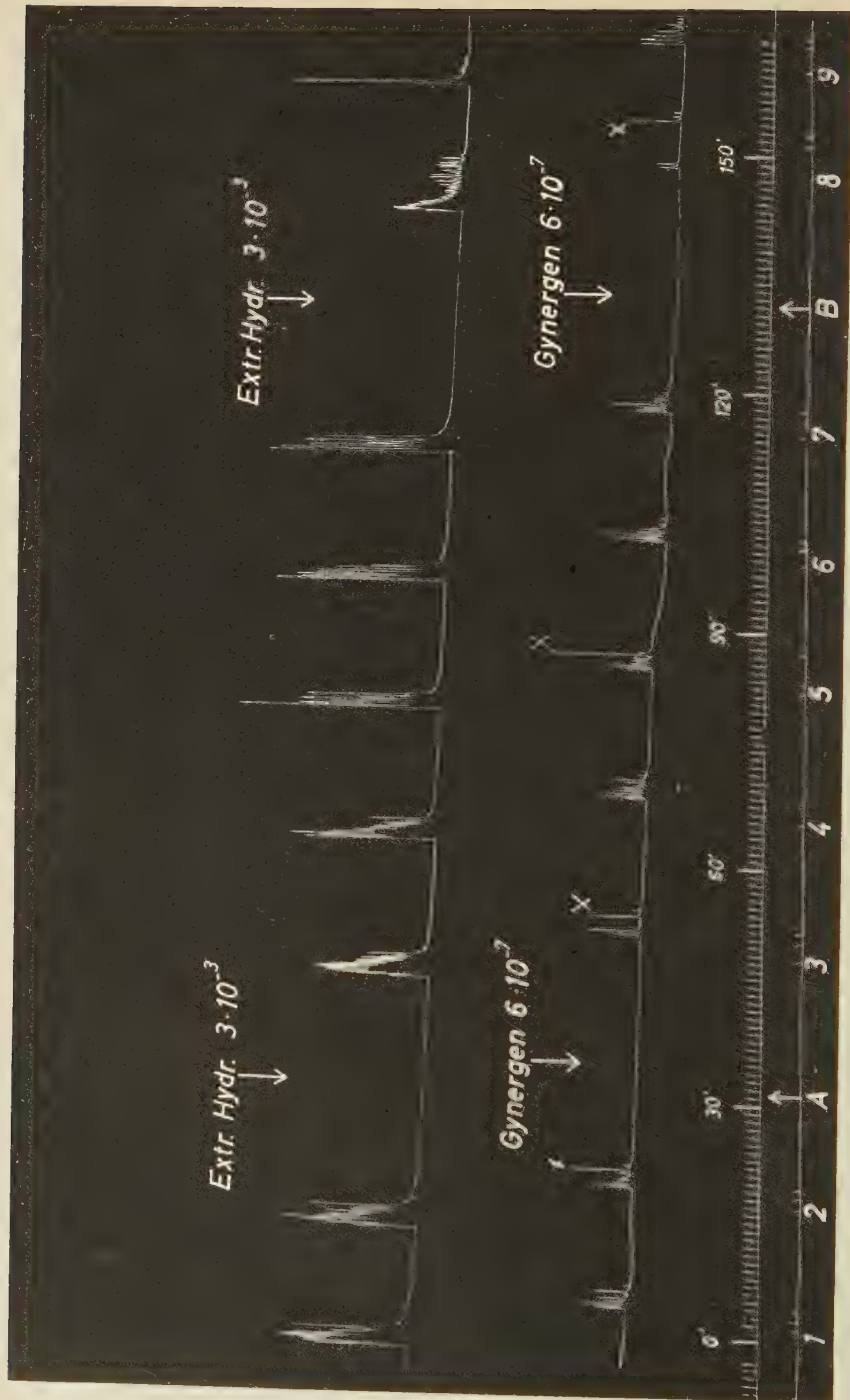


Abbildung 1: Wirkungssteigerung der Hydrastisalkaloide bei wiederholter Zufuhr

L E G E N D E N

Abbildung 1

Obere Kurve: Test mit Extractum Hydrastis in der Endkonzentration von $1 : 3 \times 10^{-3}$.

Untere Kurve: Test mit Ergotamin (Gynergen) in der Endkonzentration von $1 : 6 \times 10^{-7}$.

(Wichtiger Hinweis: Auf allen Abbildungen wurde aus Platzersparnis bei der Konzentrationsangabe das "1:" weggelassen.)

Die mit 0' bis 150' bezifferte Kurve = Zeitschreibung. Die Zahlen 1 - 9 bedeuten jeweils die Zufuhr von Adrenalin $1 : 6 \times 10^{-5}$ im Abstand von 15 Minuten. Dabei entspricht die 1 in Wirklichkeit nicht der ersten Adrenalingabe, sondern es sind immer schon 3 - 4 Adrenalininjektionen zur Milieueinstellung vorangegangen. Jede Adrenalininjektion ist durch einen Strich auf der untersten Linie vermerkt, der von zwei weiteren Strichen gefolgt ist, welche das Auswaschen anzeigen.

x = Auswascheffekte. Die Pfeile zeigen jeweils den Zeitpunkt der Alkaloidzufuhr an, wobei A die erste und B die zweite Zufuhr bedeutet. Man sieht deutlich, daß die zweite Hydrastiszufuhr nach 1 1/2 Stunden von verstärkter Wirksamkeit ist.

Auch die zweite Ergotamingabe ist in diesem Fall von verstärkter Wirksamkeit, was aber sicher mit der klar zutage tretenden abnormen Reaktionsfähigkeit der zweiten Blase (Adrenalin ausschläge!) zusammenhängt. Beide Blasen sind von dem gleichen Tier.

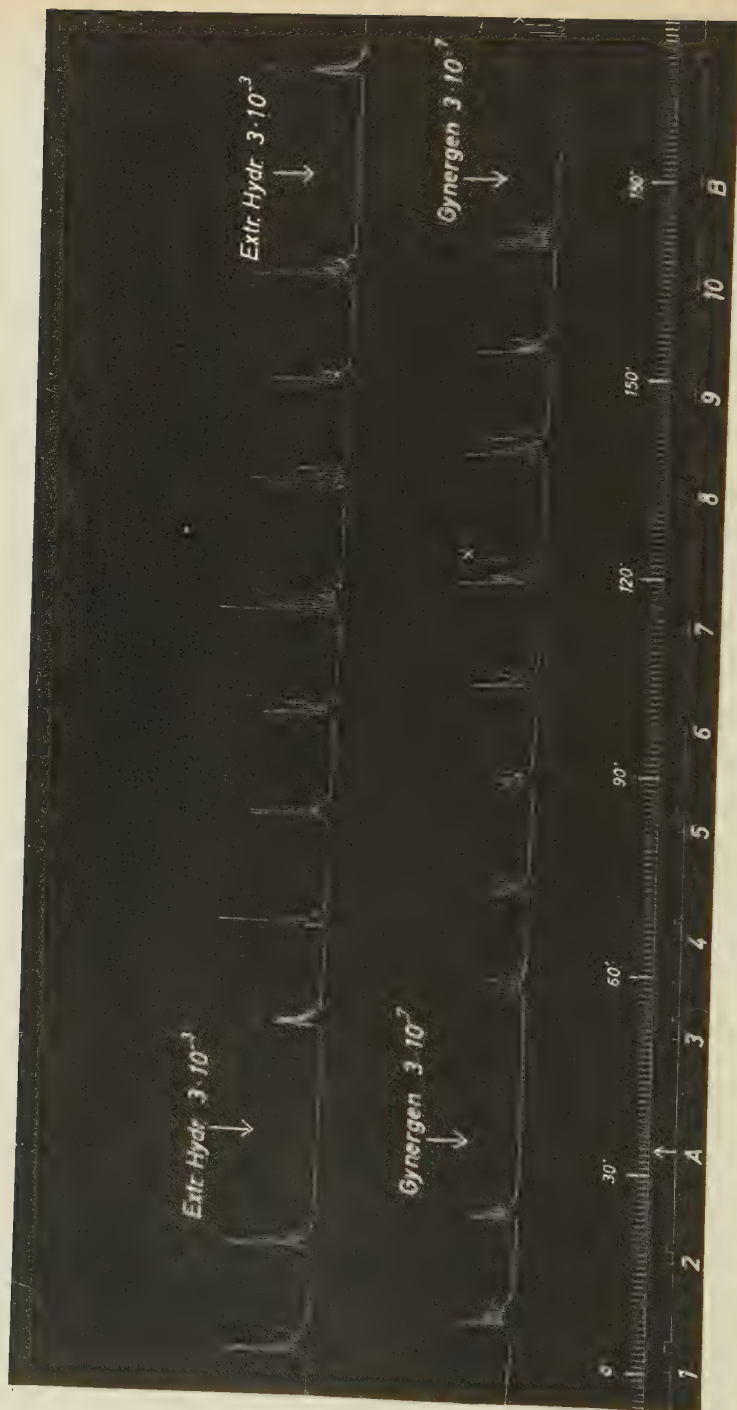


Abbildung 2: Wirkungssteigerung der Hydrastisalkaloide bei wiederholter Zufuhr

Abbildung 2

Obere Kurve: Hydrastistest $1 : 3 \times 10^{-3}$

Untere Kurve: Ergotamintest $1 : 3 \times 10^{-7}$

Die zweite Alkaloidzufuhr (B) erfolgte erst nach 2 1/4 Stunden. Es trat nach der zweiten Hydrastisgabe nicht nur keine Wirkungssteigerung auf, sondern die Adrenalinhemmung ist in diesem Fall aus unerklärlichen Gründen ganz ausgeblieben.

Wenn man die Abbildungen I und II miteinander vergleicht, sieht man außerdem, daß bei A die gleiche Dosis Hydrastisextract von $1 : 3 \times 10^{-3}$ in der Endkonzentration bei I A eine viel schwächere Wirkung hat als bei II A (gleiche Extractabfüllung!!).

Beim Ergotamintest ist bei A und B nahezu die gleiche Wirkung aufgetreten und zwar ist die Wirkung ziemlich deutlich, obwohl die Dosis sich in andern Fällen als unterschwellig erwiesen hat.

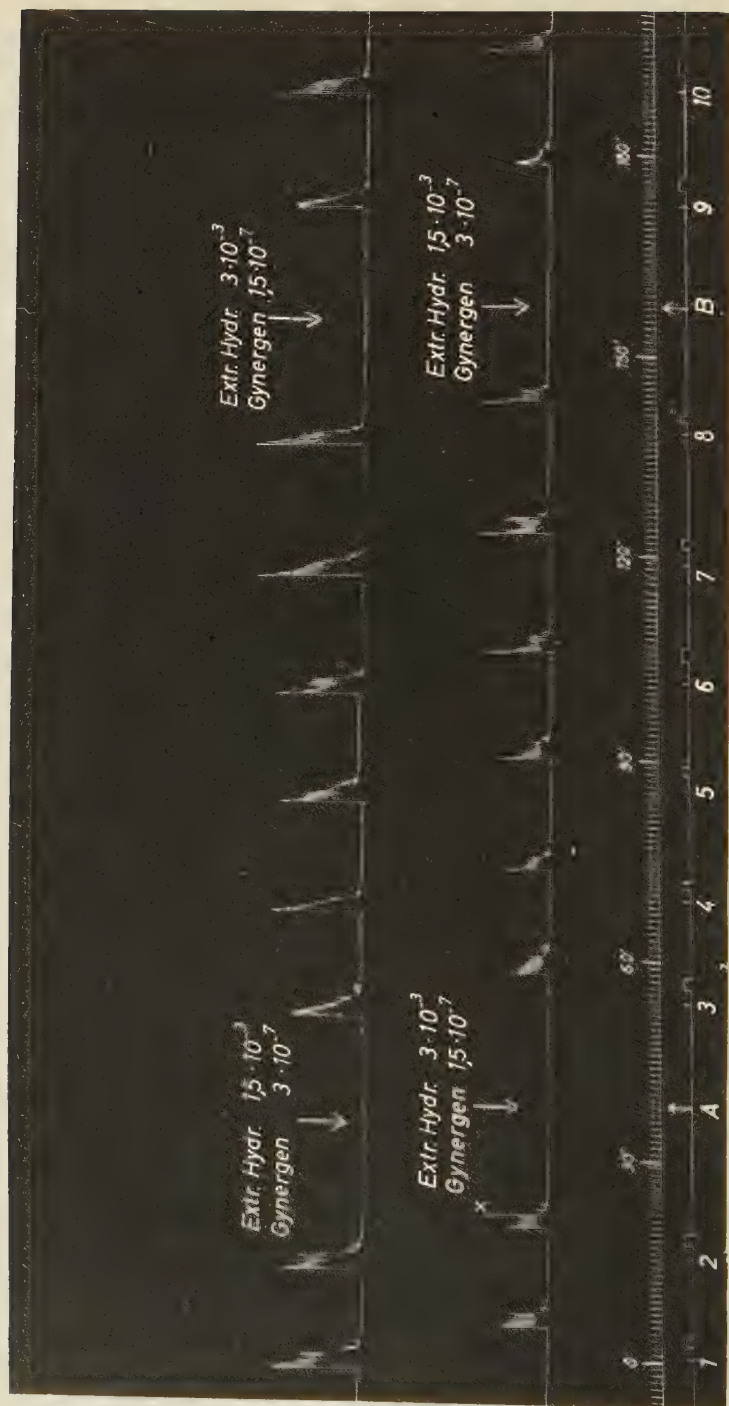


Abbildung 3: Versuch des Nachweises einer Potenzierung durch Secale (Kreuztest!)

Abbildung 3

Obere Kurve A: Kombination einer wirksamen Dosis von Extractum Hydrastis ($1 : 1,5 \times 10^{-3}$) mit einer Schwellendosis von Ergotamin ($1:3 \times 10^{-7}$)

Untere Kurve A: Kombination einer wirksamen Secaledosis ($1 : 1,5 \times 10^{-7}$) mit einer Schwellendosis von Extractum Hydrastis ($1 : 3 \times 10^{-3}$). Bei B Kreuzung der Versuchsanordnung.

Ein Vergleich mit der Abb. 4, wo die Wirkung der Einzelfaktoren erprobt wird, zeigt, daß weder eine Wirkungsvervielfältigung noch eine additive Verstärkung durch die Kombination von Secale mit Hydrastis aufgetreten ist.

Auf der Abb. 3 sieht man jedoch, daß auf beiden Kurven bei B eine stärkere Hemmung aufgetreten ist, was wohl auf Kumulation nach der zweiten Hydrastisgabe zurückzuführen ist.

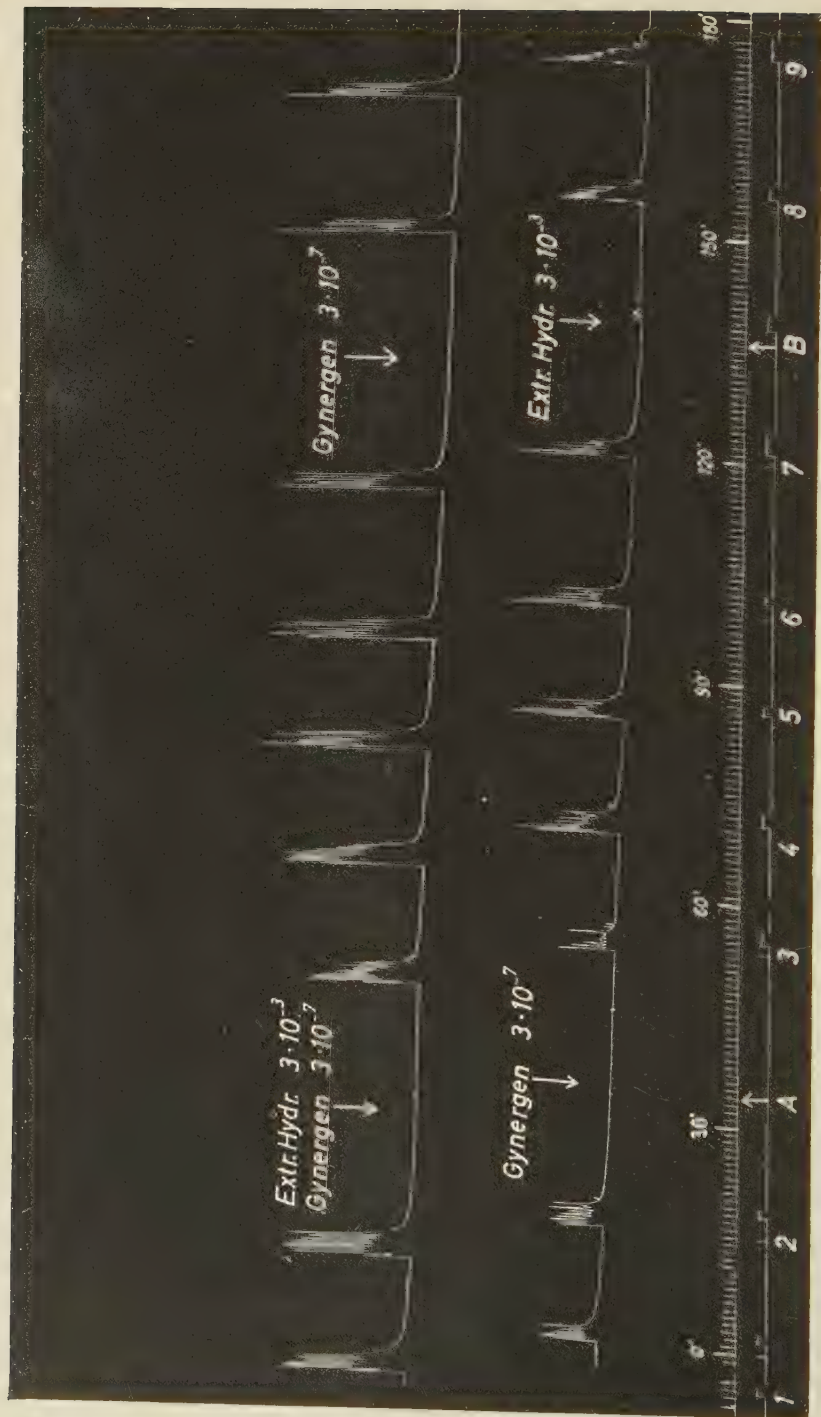


Abbildung 4: Gegenüberstellung der Wirkung eines Hydrastis-Secalegemisches und der Wirkung der Einzelfaktoren.

Abbildung 4

Obere Kurve: Bei A Hydrastis-Secalegemisch.

Obere Kurve B: Man sieht, daß Ergotamin an dieser Samenblase in einer Endkonzentration von $1 : 3 \times 10^{-7}$ keine Wirksamkeit entfaltet.

Untere Kurve A: Auch hier keine Wirksamkeit von Gynergen in der Endkonzentration von $1 : 3 \times 10^{-7}$.

Untere Kurve B: Extractum Hydrastis $1 : 3 \times 10^{-3}$ für sich allein hat etwa die gleiche Wirkung wie die Kombination von Extractum Hydrastis $1 : 3 \times 10^{-3}$ mit dem Schwellenwert von Ergotamin $1 : 3 \times 10^{-7}$. Es ist also keine Potenzierung eingetreten.

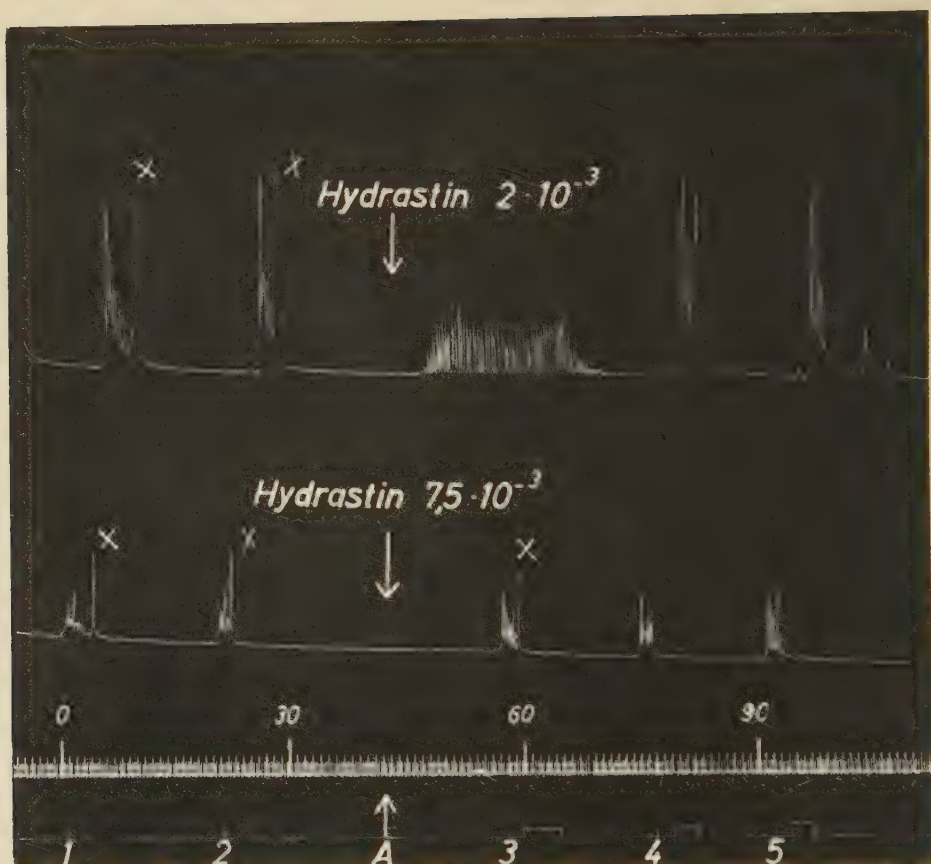


Abbildung 5

Wirkung von Hydrastin in verschiedenen Konzentrationen auf Adrenalin.

Obere Kurve: Hydrastin entfaltet erst in einer hohen Konzentration ($1 : 2 \times 10^{-3}$) eine deutliche Wirkung auf Adrenalin.

Untere Kurve: In einer Konzentration von $1 : 7,5 \times 10^{-3}$ keinerlei Wirksamkeit mehr.

x = Auswaschzacken.

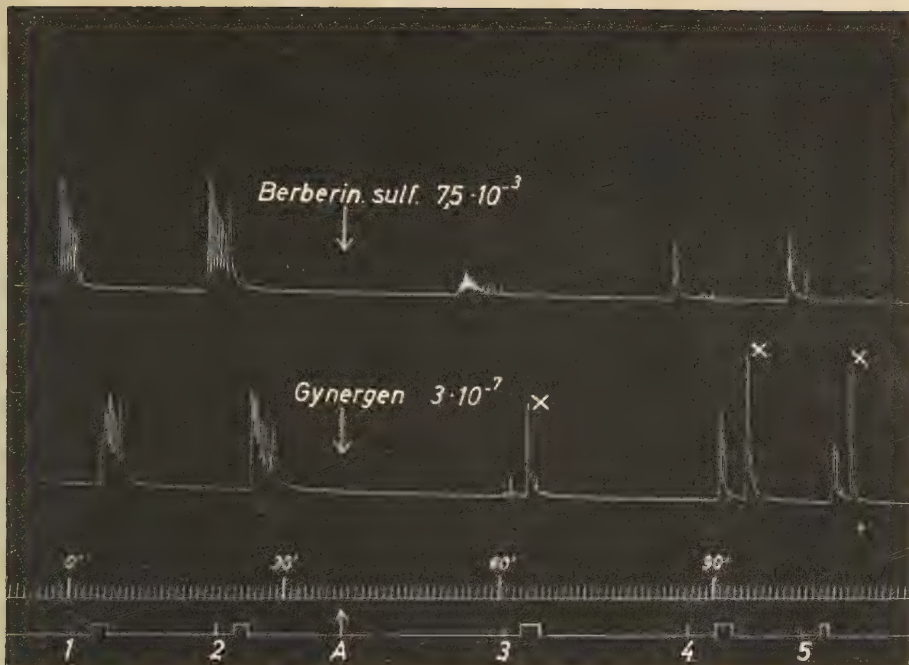


Abbildung 6

Wirkung von Berberin im Vergleich mit Ergotamin auf Adrenalin.

Obere Kurve: In einer Konzentration von $1 : 7,5 \times 10^{-3}$ (eine Menge in der das Hydrastin völlig unwirksam ist), zeigt das Berberin eine starke Wirkung.

Untere Kurve: Vergleichstest mit Ergotamin. Erstaunlicherweise zeigt in diesem Fall die Menge von $1 : 3 \times 10^{-7}$ eine sehr starke Wirksamkeit (etwa 80 %), die nicht der Norm entspricht (vergl. Abb. 4). Leider konnte aus technischen Gründen kein Kreuztest mehr gemacht werden. Es ist jedoch anzunehmen, daß diese starke Wirkung einer hohen Empfindlichkeit des verwendeten Organs für Secale zuzuschreiben ist. Das Berberin zeigte auch in anderen Versuchen in der Konzentration von $1 : 7,5 \times 10^{-3}$ eine ähnlich starke Wirkung. Obwohl Berberin auch in einer Konzentration von $1 : 3,75 \times 10^{-4}$ noch wirksam ist, wurde für die zu demonstrierende Abbildung mit Absicht eine stärkere Konzentration gewählt.

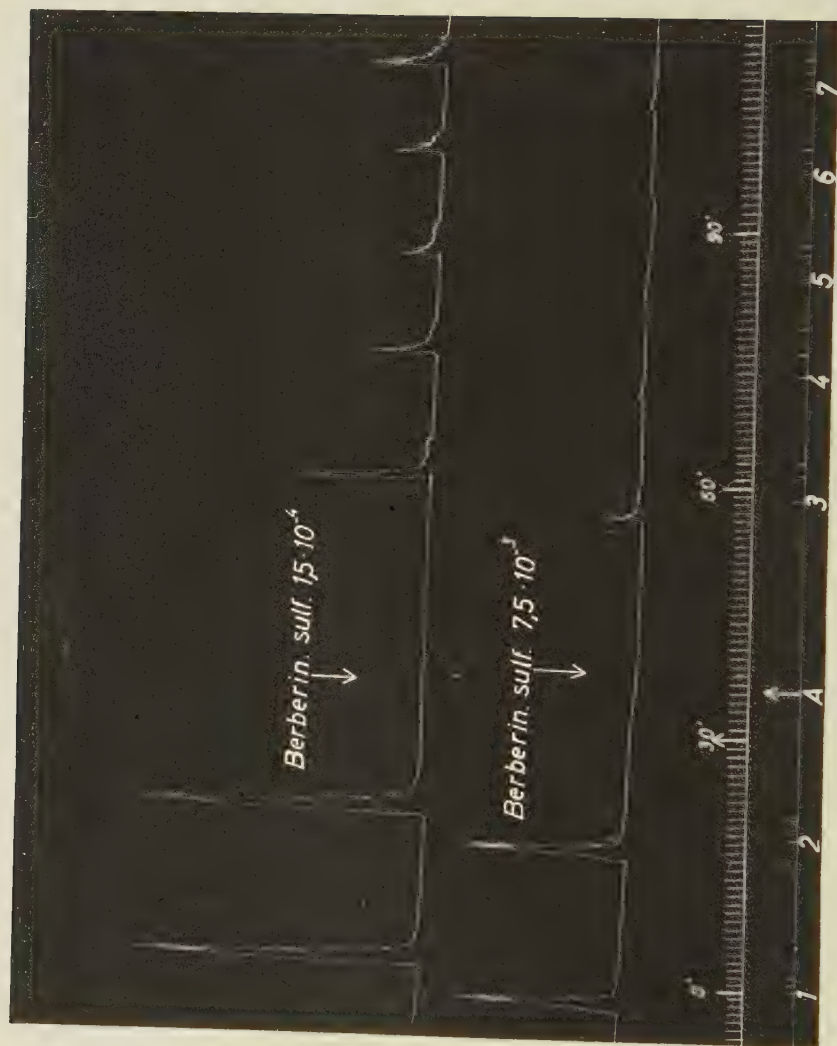


Abbildung 7: Wirkung von Berberin auf Acetylcholin.

Abbildung 7

Die Zahlen 1 - 7 geben jeweils eine Acetylcholininjektion ($1 : 6 \times 10^{-5}$) an, im Abstand von 15 Minuten.

Obere Kurve: Man sieht deutlich, daß bei der 2., 3. 4. und 5. Reinjektion von Acetylcholin nach Alkaloidzufuhr eine stärkere Hemmung aufgetreten ist, als bei der ersten, was mit der schlechten Auswaschbarkeit des Alkaloids und seiner damit verbundenen längeren Einwirkungsdauer zu erklären ist.

Untere Kurve: Obwohl die Alkaloiddosis geringer ist, ist hier die Wirkung des Berberins noch stärker und über $1 \frac{1}{4}$ Stunden anhaltend.

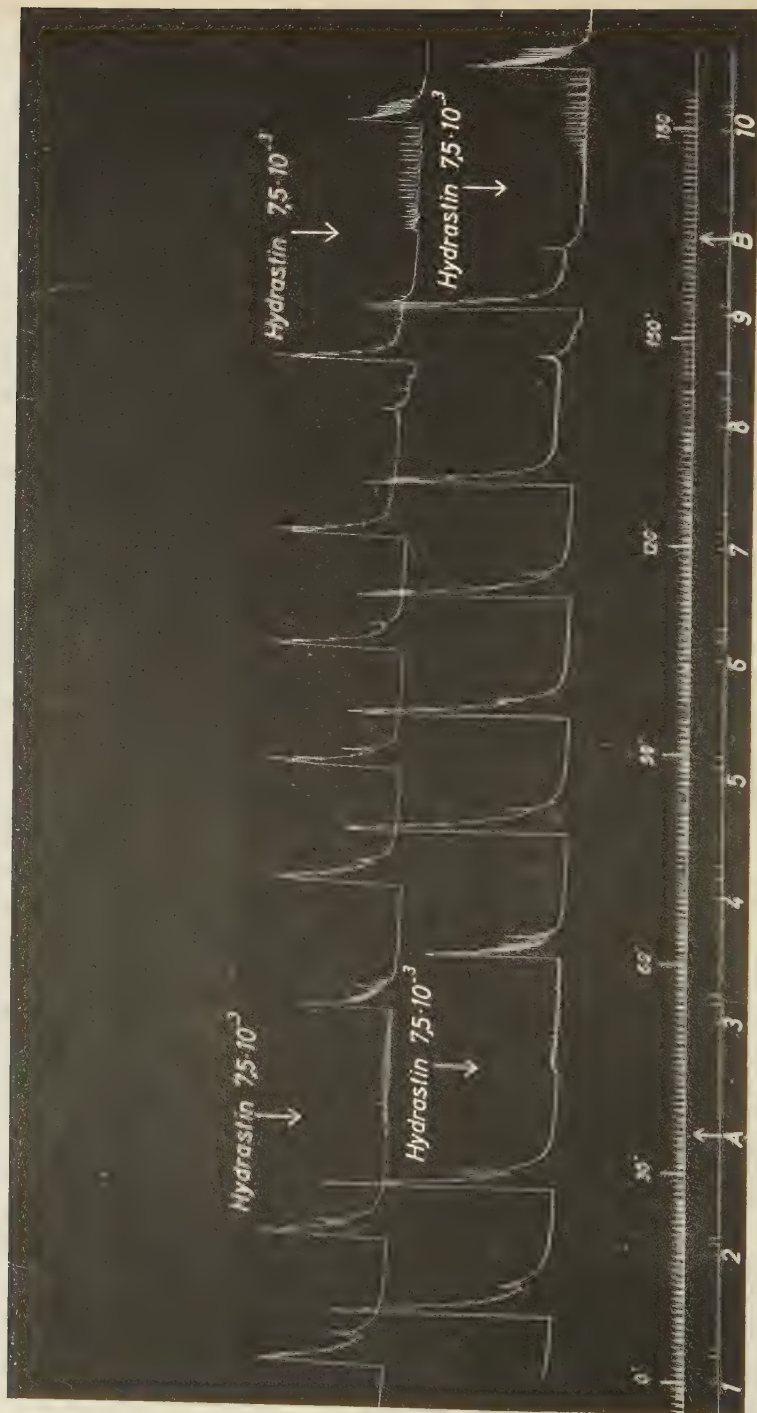


Abbildung 8: Wirkung von Hydrastin auf Acetylcholin.

Abbildung 8

In allen Fällen ist eine deutliche Hemmung aufgetreten. Man sieht, daß das Alkaloid eine geringe Motilitätssteigerung bewirkt. Eine Paralyse der Muskelzelle kann also nicht hervorgerufen werden. Es muß sich bei der Hemmung der Acetylcholin- (bzw. Adrenalin-) wirkung um die Einwirkung des Alkaloids auf periphere Ganglien handeln.

Zum Schlusse meiner Ausführungen möchte ich dem Vorstand des Pharmakologischen Institutes, Herrn Professor Dr. Dr. A. W. FORST, für die Überlassung des Themas der Dissertation, sowie für die Bereitstellung der Apparaturen und des erforderlichen Versuchsmaterials meinen ganz besonderen Dank aussprechen.

Herzlich danken möchte ich fernerhin Herrn Priv. Dozenten Dr. med. W. FELIX für seinen freundlichen Rat und für alle gegebenen Anregungen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Archangelsky, P. J.: Materialien zur Pharmakologie des Hydrastinins.
Inaug. Diss. Petersburg 1891
Zit. n. Joachimoglu u. Keeser, Heffter-Heubner:
Handbuch d. exp. Pharmakol. II, 2 1120
2. Bartholow, L. Drugs and Medicines of Northamerica
(1884 - 1885) 1, S. 156.
Zit. n. Joachimoglu u. Keeser
3. Berg, C. E. De nonnullarum materiarum in urinam transitu.
Inaug. Diss. Dorpat (1858)
Zit. n. Joachimoglu u. K.
4. Börje, E. Acta physiol. scand. (Stockholm) 4, 64 - 68 (1942)
Ref. Rona (Berichte über die gesamte Physiol. u.
exp. Pharmakol. 132, 314 (1943)
5. Broom u. Clark Journ. of Pharmacol. 22, 62 (1924)
6. Brügger, J. Helvetica Physiol. et Pharmacol.
Acta 3, 117 - 134 (1945)
7. Bunge, K. v. Dorpater Arbeiten 11/12, 128 (1895)
8. Cerna, D. The therapeutisch Gazette (1891) 15 Mai,
S. 289, 351.
Zit. nach Joachimoglu
9. Curci Il Raccoglitore Medico. Messina (187, 1880),
Virchow-Hirschs Jahresber. 1, 447 (1881).
Zit. nach Joachimoglu
10. Dautrebande und
Phillipot
11. Dunglisons Medical Dictionary 1852,
Zit. nach Tschirch's Handbuch der Pharmacognosie
3, Abt. 1, 660 - 674
12. Falk, E. Virchows Arch. 119, 399
zit. n. Joachimoglu

13. Fellner, L. Zentrbl. f. Med. Wissenschaften 12, Nr. 24, 417
(1884)
Wiener Med. Jahrbuch S. 350 (1885)
Zit. n. Joachimoglu
14. Graf u. Riebe Schweizer Arch. f. Tierheilkunde 73, 550 - 562
Ref. Rona 67, 601
15. Gstirner Einführung in die Arzneiberatung
S. 265 (1949) Verl. Ost
16. Hirschhausen, L. v. Beitrag z. forensischen Chemie der wichtigeren
Berberidenalkaloide.
Inaug. Diss. Dorpat (1884)
Zit. n. Joachimoglu
17. Kako, Hitoshi Vergleichende Untersuchungen über die pharmakolog.
Wirkungen v. Hydrastin, Hydrastinin, Narcotin u.
Cotarnin. Fol. japon. Pharmacol. 1, 164 - 181.
Ref. Rona 37, 909, C. 1927, I. 2100
18. Kieselevff, W. S. Zur Frage d. exp. Epilepsie.
Inaug. Diss. Petersburg 1892,
Wratsch (1892) Nr. 20
19. Köhler Über das Berberin.
Inaug. Diss. Berlin (1883) Zit. n. Joachimoglu
20. Kremel Zit. nach Tschirch's Handb. d. Pharmacognosie
21. Langecker, H. Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Phar-
macologie 118, 49 (1926)
22. Leslie-Sonle Drugg. Circ. 1885, zit. n. Tschirch
23. Linde Arch. Pharm. 1898 zit n. Tschirch
24. Lloyd, C. u J. Pharmacol. Rundschau 1884, 232 zit. n. Tschirch
25. Lundberg C. r. soc. biol. 92, 647 - 653 (1925)
Ref. Rona 32, 394 (1925)
26. Manske-Holmes The Alkaloids P/179 d S. 190 (1954)

27. Marfori Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharmakologie 27, 161 (1890)
28. Mays, Th. J. The therap. Gazette 1886, 15. Mai, S. 294
Journ. of Physiol. 6, (1886)
Schmidts Jahrb. 213, 28 (1887)
zit. n. Joachimoglu
29. Mercier, Delphaut C. r. soc. biol. (Paris) 117, 980 - 983 (1934)
Ref. Rona 87, 213 (1935)
C. r. soc. biol. (Paris) 121, 73 (1936)
Ref. Rona 92, 625 (1936)
30. Pellacani, P. Bull. d. Acad. d. Genova 2, 148 (1886)
Seconda comunicazione fatta alla r.
Acad. di med. Genova 7, 8 (1886)
Zit. n. Joachimoglu u. Marfori
Ref. n. Virchow-Hirschs Arch. 1, 428 (1887)
31. Raimond-Hamet C. r. soc. biol. (Paris) 117, 980 - 983 (1934)
Ref. Rona 87, 213 (1935)
32. Rentz Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 205, 335 (1948)
33. Schatz Freiburger Naturforscherversammlung 1883
Tageblatt 199, Zit. n. Tschirch
34. Schreiber Pharm. Post 1901, 329, zit. n. Tschirch
35. Serdzeff, K. Die pharmakol. Wirkung des Hydrastins auf d. Circulationsapp. d. Uterus.
Inaug. Diss. Moskau 1890, zit. n. Joachimoglu
36. Schiwopiszeff Materialien z. Kenntnis d. Rhizoms v. Hydrastis canad. in pharmacognostischer, klinischer u. pharmakol. Hinsicht.
Inaug. Diss. Moskau 1887, zit. n. Joachimoglu
37. Schurinooff, M. A. Materialien z. Pharmakol. d. Berberins, eines Alkaloids aus d. Hydrastis canad. (1885),
Zit. n. Joachimoglu

38. Slavatinsky, A. J. Über die pharmakol. Wirkung d. Hydrastis.
Inaug. Diss. Petersburg 1886,
zit. n. Joachimoglu
39. Smith-Barton zit. n. Tschirch
40. Tschirch Handbuch d. Pharmacognosie 3 Abt. 1 660 - 674
41. Uhlenbrook u. Raebel
Arzneimittelforschung 5, 399 - 402 (195
42. Wiesner Die Rohstoffe des Pflanzenreiches 1, 37 (1927)

L E B E N S L A U F

Als Tochter des Professors Dr. med. Carl Maase, Facharzt für innere Krankheiten, und seiner Ehefrau Elsa, geb. Schwade, wurde ich am 7. 8. 1927 zu Berlin-Charlottenburg geboren. Mit 7 Jahren trat ich in die Volksschule zu Berlin-Dahlem ein. Nach Absolvierung von 4 Volksschuljahren begann ich mit dem Eintritt in die Sexta einer von Sacré-Coeur-Schwestern geleiteten Mädchenoberschule in Blumenthal (Holland) meine Laufbahn auf der höheren Schule. Infolge der Kriegswirren mußte ich mehrfach die Schule wechseln, bis ich im Jahre 1947 an der Elisabeth-Christinen-Schule zu Berlin-Niederschönhausen die Reifeprüfung ablegen konnte. Daraufhin belegte ich zunächst ein Vorsemester an der Technischen Hochschule Berlin und hörte u. a. Vorlesungen über Physik, analytische Geometrie und Philosophie. Danach arbeitete ich einige Monate im Bakteriologischen Labor der I. Med. Klinik der Charité Berlin als Hospitantin. Im Wintersemester 1948/49 begann ich an der Humboldt-Universität Berlin Medizin zu studieren. Im Frühjahr 1951 machte ich daselbst das Physikum. Nach dem 6. Semester ging ich für ein Jahr nach Heidelberg, um dann wieder nach Berlin zurückzukehren, wo ich an der Freien Universität Berlin weiterstudierte. 1955 wechselte ich abermals die Universität und ging nach München, wo ich am 18. Februar 1956 das medizinische Staatsexamen mit dem Urteil: "gut" bestand. Vom 1. 3. 1956 bis 31. 9. 1956 arbeitete ich am Pharmakologischen Institut der Universität München (experimentelle Arbeiten für meine Promotionsarbeit). Vom 1. 10. 1956 bis 31. 10. 1959 arbeitete ich an der Chirurgischen Poliklinik München (Leiter: Prof. Bronner) und zwar zuerst als Pflichtassistentin, später als Volontärassistentin. Seit Anfang April 1960 arbeite ich auf der internen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Penzberg.

Ich beabsichtige den Facharzt für innere Medizin zu machen.

